

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

**Über die medikamentöse Beeinflussung der Blutfette
nach Endotoxin
(mit Chlorpromazin, Mepyramin und Methysergid)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von
Helmut Ruwisch
aus Isselhorst

Gießen 1970

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

**Über die medikamentöse Beeinflussung der Blutfette
nach Endotoxin
(mit Chlorpromazin, Mepyramin und Methysergid)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von
Helmut Ruwisch
aus Isselhorst

Gießen 1970

Dekan: Prof. Dr. E. Habermann

Referent: Priv.Do. Dr. K. Huth

Korreferent: Prof. Dr. M. Frimmer



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Schock	1
1.1.1. Definitionen	1
1.1.2. Ätiologie	2
1.1.3. Endotoxinschock	2
1.1.3.1. Allgemeines	2
1.1.3.2. Verlauf	3
1.2. Vorbemerkungen zu den Untersuchungen	6
1.2.1. Stoffwechsel im Hinblick auf die Fragestellung	6
1.2.2. Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1. Tiermaterial	8
2.2. Endotoxin	8
2.3. Pharmaka	9
2.3.1. Chlorpromazin (Megaphen [®])	9
2.3.2. Mepyramin (Neobridal [®] , Neo-Antergan)	9
2.3.3. Methysergid (Deseril [®])	10
2.4. Blutentnahme	10
2.4.1. Technik der Entnahme	10
2.4.2. Aufbereitung und Aufbewahrung der Blutproben	11
2.5. Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) nach DOLE und MEINERTZ	11
2.5.1. Prinzip	11
2.5.2. Reagenzien	12
2.5.3. Durchführung	12
2.5.4. Auswertung	13

2.6. Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) nach LINNET	14
2.7. Bestimmung des freien Glycerins (FG) und der Triglyceride (TG) nach EGGSTEIN und KREUTZ	14
2.7.1. Prinzip	14
2.7.2. Hilfsmaterial	15
2.7.2.1. Gerät	15
2.7.2.2. Reagenzien	15
2.7.3. Durchführung	15
2.7.3.1. Hydrolyse	15
2.7.3.2. Optischer Test	16
2.7.3.3. Bestimmung des freien Glycerins (FG)	16
2.7.4. Auswertung	16
2.8. Bestimmung der veresterten Fettsäuren (VFS) nach SCHÖN und ZELLER	17
2.8.1. Prinzip	17
2.8.2. Gerät und Reagenzien	17
2.8.3. Durchführung	17
2.8.4. Auswertung	18
2.9. Bestimmung des Blutzuckers in Anlehnung an F.H. SCHMITT	18
2.9.1. Prinzip	18
2.9.2. Gerät und Reagenzien	18
2.9.3. Durchführung	19
2.9.4. Auswertung	19
2.10. Hämatokritbestimmung	19
2.11. Statistische Auswertung	19

	Seite
3. Versuche	21
3.1. Allgemeines	21
3.2. I. Versuchsreihe: 30 γ Endotoxin/kg	22
3.3. II. Versuchsreihe: 15 γ Endotoxin/kg	22
3.3.1. Prinzip	22
3.3.2. Ergebnisse	22
3.3.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität	22
3.3.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund	23
3.3.2.3. Stoffwechsel	
3.3.3. Zusätzlicher Versuch: SSP	26
3.3.4. Zusammenfassung und Erörterung der Befunde	27
3.4. III. Versuchsreihe: Megaphen und ET	29
3.4.1. Prinzip	29
3.4.2. Ergebnisse	29
3.4.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität	29
3.4.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund	30
3.4.2.3. Stoffwechsel	30
3.4.3. Zusammenfassung und Erörterung der Befunde	33
3.5. Zusätzliche Versuche mit Megaphen und NaCl (Versuchsreihe IV, V und VI)	33
3.5.1. IV. Versuchsreihe: Megaphen und 30 γ /kg Endotoxin	33
3.5.2. V. Versuchsreihe: Megaphen	34
3.5.2.1. Prinzip	34
3.5.2.2. Ergebnisse	34
3.5.2.2.1. Allgemeines Verhalten und Morphologie	34
3.5.2.2.2. Stoffwechsel	34

	Seite
3.5.3. NaCl-Leerversuch (VI)	36
3.5.3.1. Prinzip	36
3.5.3.2. Ergebnisse	37
3.6. Erörterung der Befunde	38
3.7. VII. Versuchsreihe: Neobridal und ET	41
3.7.1. Prinzip	41
3.7.2. Ergebnisse	41
3.7.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität	41
3.7.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund	42
3.7.2.3. Stoffwechsel	42
3.8. Zusätzliche Versuche mit Neobridal (VIII. Versuchsreihe)	45
3.8.1. Verlauf und Ergebnisse	45
3.8.2. Zusammenfassung und Erörterung	46
3.9. IX. Versuchsreihe: Deseril und ET	47
3.9.1. Prinzip	47
3.9.2. Ergebnisse	48
3.9.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität	48
3.9.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund	48
3.9.2.3. Stoffwechsel	48
3.9.2. Erörterung und Zusammenfassung	51
3.10. Hämatokrit (HK)	51
4. Tabellen der Einzelwerte	53
5. Diskussion	84
6. Zusammenfassung	100
7. Literatur	102

1. Einleitung

1.1. Schock

1.1.1. Definitionen

Die Pathophysiologie des Schocks wurde bis in unsere Zeit vornehmlich in Kreislaufveränderungen gesehen, zumal das Krankheitsgeschehen vom Kliniker häufig vor allem als Blutdruckabfall registriert wird.

Aus diesem Grund gingen Einteilungsversuche des akuten Kreislaufversagens immer wieder von hämodynamischen Faktoren aus, wenn auch schon CLAUDE BERNARD (9) eine posthämorrhagische Hyperglykämie als metabolischen Nebebefund beschrieb.

Unter dem Aspekt der besonderen Konstellation einzelner Kreislaufgrößen in der Pathogenese des Schocks ist die Gliederung in einen Spannungs- und Entspannungskollaps verständlich (28, 134). Nach der heutigen Auffassung kann der Schock als Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Bedarf der Körperperipherie charakterisiert werden. Es tritt eine akute, mehr oder weniger generalisierte Minderdurchblutung der Endstrombahn mit nachfolgender Gewebshypoxie und Azidose auf (14, 34a).

Wenn man aber davon ausgeht, daß mit dem Kreislaufgeschehen, das die Schocksituation verursacht, gleichzeitig der Stoffwechsel des ganzen Organismus betroffen ist, muß der Schock als zirkulatorisches und metabolisches Versagen aufgefaßt werden (14). Dabei kann sich die Gewebshypoxie nicht nur in funktionellen sondern auch in morphologischen Veränderungen manifestieren (34).

In einem circulus vitiosus kommt es zu einer gegenseitigen Beeinflussung von Kreislauf- und Stoffwechselversagen bis hin zum Tod. Damit ist die pathogenetische Basis des Schocks über die zunächst ins Auge stechenden Kreislaufaspekte auf einen umfassenden, den Gesamtorganismus betreffenden Mechanismus erweitert.

1.1.2. Ätiologie

Folgende Ursachen können einen Schock auslösen (14, 102):

1. Blutverlust, Plasmaverlust, Dehydratation, renaler Wasserverlust (Hypovolämie)
2. akutes Herzversagen (kardiogener Schock) durch
 - a) akute Herzmuskelsuffizienz
 - b) akute Behinderung der Herzfüllung
3. Vasodilatation der arteriellen Peripherie (Gefäßparalyse): Abnahme des venösen Rückstromes.

Die v e n ö s e I n s u f f i z i e n z kann a) reflektorisch bedingt sein im primären, neurogenen Schock, b) toxisch-pharmakologisch ausgelöst werden oder c) auf bakteriellen Toxinen im Rahmen einer Infektion oder einer Toxämie beruhen (Endotoxinschock). Ferner findet sich diese bei d) Anoxie, e) beim allergischen Schock oder f) bei Dysregulationen z.B. des Wärmehaushaltes.

1.1.3. Endotoxinschock

1.1.3.1. Allgemeines

Nach dieser kursorischen Betrachtung des Schocks im allgemeinen soll nun vor allem der E n d o t o x i n s c h o c k im Vordergrund stehen.

In den letzten Jahren ist diese Schockform immer mehr in den Blickpunkt des Klinikers und des Forschers gerückt, nachdem chronische Infektionskrankheiten dank einer Fülle antibiotischer Behandlungsmöglichkeiten gut zu beherrschen sind. Der infektiöse Schock wird durch Endotoxine vor allem der gramnegativen Bakterien, z.B. durch Colibakterien, ausgelöst, die sich in zunehmendem Maße als antibiotikaresistent erweisen. Die Folgen einer Sepsis begegnen dem Kliniker in Form schwerster Krankheitsbilder wie dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom oder nach septischem Abort und septischer Cholangitis (58, 66, 87).

Dabei ist der Verlauf des Schocks bei verschiedenen Endotoxinen relativ ähnlich. Im Gegensatz dazu lösen Infektionen mit Exotoxinen eine spezifische Reaktion im Wirtsorganismus aus. Es kommt zu einem komplexen Reagieren und teilweise zu Abwehrreaktionen, die zusammen als toxisches Geschehen zu werten sind (53).

Endotoxine sind Bausteine der Zellwand gramnegativer und einiger grampositiver Bakterien wie Colibakterien, Salmonellen, Brucellen, Meningokokken und Shigellen, die nach Absterben der Keime frei werden. Die Bezeichnung Endotoxin wird für einen Phospholipid-Polysaccharid-Protein-Komplex benutzt, wobei vor allem dem Kohlenhydratanteil einerseits (96, 97) und von WESTPHAL (132) dem Lipoidanteil der Lipopolysaccharide die toxische Wirkung zugeschrieben wird.

1.1.3.2. Verlauf

Den Verlauf des Endotoxinschocks kennt man vor allem aus tierexperimentellen Untersuchungen. Dabei müssen Speziesunterschiede berücksichtigt werden, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann. Am Verhalten des Blutdrucks läßt sich eine Einteilung des Geschehens nach intravenöser Applikation von Endotoxin vornehmen (79):

- a) Initialstadium
- b) Kompensationsphase
- c) Spätstadium.

Dabei stimmen die Folgen nach Endotoxin zum Teil mit dem Ablauf anderer Schockformen überein. Zusätzlich bewirkt das Bakterientoxin aber auch noch eine Leuko- und Thrombopenie und hat pyrogene Effekte. Es kann das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen beim Kaninchen auslösen und führt zu Reaktionen im retikulo-endothelialen System (RES) (2, 106).

a) Im einzelnen läßt sich während des Initialstadiums ein prompter oder verzögerter Blutdruckabfall je nach Endotoxindosierung registrieren (87). Die Ursache hierfür liegt in einem akut verminderten venösen Rückfluß zum Her-

zen mit folgendem Abfall des Herzminutenvolumens. Die Verringerung des venösen Flusses kommt im venösen Schenkel des großen Kreislaufs zustande (36, 123), d.h. durch eine Konstriktion im Bereich der Venolen und kleinen Venen. Vor der "Stromenge" staut sich das Blut zurück und kann zum Lungenödem, Darmwandödem und zu einer allgemein vermehrten Kapillarfiltration führen, so daß der Hämatokrit ansteigt (19, 68). Die primäre Zirkulationsstörung fördert die Thrombozytenaggregation, die mikroskopisch nachzuweisen ist (87).

Für die Widerstandserhöhung im postkapillaren Strombett werden vasoaktive Substanzen wie Histamin und Serotonin verantwortlich gemacht (45, 117). So konnten URBASCHEK et al. nach Endotoxin vitalmikroskopisch eine Entspeicherung der histaminhaltigen Mastzellen im paraadventitiellen Gewebe nachweisen. Die Freisetzung von Histamin kann auch aus gebundener Form im Plasma, aus Muskel- und Lungengewebe erfolgen. Als Quelle von Serotonin kommen zugrunde gehende Thrombo- und Leukozyten in Frage, die ebenfalls Histamin enthalten (45, 23).

Wie CROWELL und NEUHOF et al. zeigen konnten, ist der Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus ein empfindlicher Indikator für die Schwere des Schockzustandes (21, 87). Er kann schon vermindert sein bei noch normalem Blutdruck. Aufgrund pulmonaler Zirkulationsstörungen kann die arterielle O_2 -Sättigung erniedrigt sein, während die Hypozirkulation zu einer geringeren O_2 -Ausschöpfung bis zum Auftreten einer Sauerstoffschuld des Gesamtorganismus (ischämische Hypoxie) führt. Die avO_2 -Differenz kann dabei normal oder vergrößert sein.

Zu diesem Zeitpunkt kommt es zu ersten Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Gesamtorganismus. Infolge der Hypoxidose muß die Energiegewinnung teilweise durch die anaerobe Glykolyse bestritten werden, was zum Anstieg des Laktats und damit zur metabolischen Azidose führt.

Der Tod in der Frühphase kann durch akutes Rechtsherzversagen (68) oder/und durch Herzrhythmusstörungen (44) bedingt eintreten. Nach Ansicht der zitierten Autoren ist der Endotoxinschock aber im Initialstadium in der Regel reversibel.

b) Die K o m p e n s a t i o n s phase wird eingeleitet durch die nachlassende Histaminwirkung und die Aktivierung des Sympathikus mit Efferenzen an Muskel-, Gastrointestinal-, Haut- und Nierengefäßen und eine unter anderem durch die Hypoxidose bewirkte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark (102) im Sinne von CANNON's Notfallfunktion. Der venöse Rückfluß zum Herzen wird normalisiert, so daß es wieder einen ausreichenden Volumenauswurf an die Peripherie liefert. Gleichzeitig kommt es zur Konstriktion des arteriellen Schenkels mit Blutdruckanstieg, d.h. zur Zentralisation.

Daneben bewirken Adrenalin und die ebenfalls freigesetzten Glukocorticoide eine Steigerung der Glycogenolyse mit dem Resultat einer Hyperglykämie (9, 14).

c) Im S p ä t stadium des Schocks tritt ein zweiter kontinuierlicher Abfall des Blutdrucks mit gleichzeitiger Abnahme des Herzzeitvolumens auf, obwohl noch hohe Katecholaminspiegel im Blut gefunden werden (51). Auch der Druck im kleinen Kreislauf sinkt diesmal ab. Man diskutiert eine Verstellung der Barorezeptoren im Carotissinus auf ein niedrigeres Mitteldruckniveau als Ursache für diese Hyporeaktivität der Arteriolen, bewirkt durch das Histamin und Serotonin der Frühphase (114).

Damit ist in der Regel das irreversible Stadium des Schocks erreicht, das vor allem durch den fortgesetzten Sauerstoffmangel bei verminderter Durchblutung bedingt ist und nach CROWELL et al. (21) letztlich für die Endgültigkeit des Schockverlaufs verantwortlich gemacht wird: es kommt zu tiefgreifenden Veränderungen des gesamten Stoffwechsels.

Mit fortschreitender Hypoxie muß die Energiegewinnung zunehmend über die "unrationelle" anaerobe Glykolyse laufen, die mit ansteigendem Laktat zur metabolischen Azidose führt. Ferner findet sich ein Abfall von Albumin und γ -Globulinen, während Aminosäuren und Blutzucker ansteigen.

Saure Metabolite und möglicherweise lokal entstehende Peptide (Bradykinin u.a.) führen zu einer Störung der Kapillarschrankenfunktion, wodurch es zur Transsudation ins Interstitium und Wasserverlust kommen kann (68, 101).

Der initiale Thrombozytenabfall mit Aggregation, die Mikro-zirkulationsstörungen, die periphere Aktivierung der Gerinnung und die Blockade des RES bzw. die zirkulatorisch bedingte verminderte Clearance gerinnungsaktiver Substanzen führen zur Hyperkoagulabilität mit nachfolgender intravasaler Gerinnung und Mikrothrombosierung der terminalen Strombahn (81, 86, 87, 99).

Im weiteren Verlauf kann der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zur Hypokoagulabilität mit generalisierten Blutungen im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie nach LASCH (67, 69) führen. Das gilt besonders für die wiederholte Endotoxinapplikation beim Kaninchen mit dem Versuch, ein generalisiertes SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen zu erzeugen.

1.2. Vorbemerkungen zu den Untersuchungen

1.2.1. Stoffwechsel im Hinblick auf die Fragestellung

Im Rahmen der katabolen Stoffwechselveränderungen des Gesamtorganismus nach Endotoxin kommt es neben der Veränderung des Kohlenhydrat-Metabolismus und der Vermehrung von Aminosäuren im Blut ebenfalls zu einer Fettmobilisation (55). Nach einem initialen Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) im Blut und einer Latenz von Stunden läßt sich eine Hyperlipämie registrieren (53).

Während unter normalen Bedingungen ein umgekehrtes Verhalten von Glucose- und FFS-Spiegel im Blut gefunden wird, ist dieser Antagonismus während einer "Notfallssituation" wie dem

Endotoxinschock aufgehoben. Das läßt auf eine sympathisch-hormonale oder -nervale Beeinflussung der Lipolyse schließen (129), die durch das Endotoxin hervorgerufen wird, während eine direkte Beeinflussung des Fettstoffwechsels fraglich ist, zumal eine Depression der Sympathikuswirkung den Toxineffekt auf den Fettmetabolismus unterdrückt bzw. stark abschwächt (57).

Wahrscheinlich liegt eine gleichzeitige Wirkung der Mediatoren Histamin, Serotonin und der Katecholamine auf den Kreislauf und das Fettgewebe vor. Wenigstens konnte dies im Tierexperiment durch Gaben von Noradrenalin (130) bzw. Noradrenalin und Adrenalin (16, 42, 60) für die Katecholamine gezeigt werden. Somit wäre der Endotoxinschock wenigstens teilweise ein von Mediatoren vermitteltes Geschehen, das Kreislauf und Stoffwechsel gleichermaßen erfaßt.

Es ist schwierig, beweisende Kriterien für den Endotoxinschock zu benennen, ohne einen der beiden tragenden Faktoren, den Kreislauf, zu untersuchen. Wir halten es aber für gerechtfertigt, bei entsprechendem klinischen Verhalten von einem Endotoxinschock zu sprechen, obgleich ein letaler Ausgang nur bei einem Teil der Versuchstiere zu beobachten ist. Unsere Untersuchungen erstrecken sich im wesentlichen auf die Veränderungen des Fettstoffwechsels des Kaninchens nach parenteraler Endotoxingabe, ohne daß die Kreislaufverhältnisse untersucht werden.

1.2.2. Fragestellung

Um der Bedeutung der Mediatoren für die Lipolyse nach Endotoxin nachzugehen und darüberhinaus den therapeutischen Effekt der Pharmaka Megaphen[®], Neobridal[®] und Deseril[®] auf das Schockverhalten von Kaninchen - gemessen an den Fettstoffwechselveränderungen und der Überlebensrate - zu untersuchen, wurden die folgenden Tierexperimente durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1. Tiermaterial

Die Versuche werden an Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht um 2 kg durchgeführt. Die Tiere erhalten "SSniff" - K, ein Spezialtrockenfutter der Intermast G.m.b.H., Bochum-Hövel.

Bestandteile: 40% Luzernegrasgrünmehl
16% Futtergetreideschrot
10% Eiweißkonzentrat (Mischfutter)
8% Futterhaferflocken
8% Rübenschnitzel
5% Weizenkeime
5% Weizenfuttermehl
2% Sojaschrot
2% Rohrzuckermelasseschlempe
1,5% Melasse
1,5% phosphors. Futterkalk
1% Mineralstoffmischung II a

Futter und Trinkwasser wirden Kaninchen ad libitum geboten.
- Maximal drei Tiere befinden sich in Boxen von 60 x 60 cm.
Die Raumtemperatur betrug im Durchschnitt 21°C.

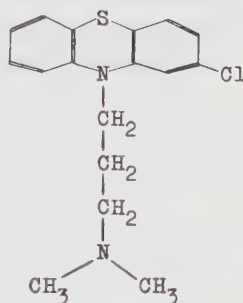
2.2. Endotoxin

Die Herstellung und freundliche Überlassung des Endotoxins verdanken wir Herrn Priv.Doz. Dr. URBASCHEK, Klinikum Mannheim. Das verwendete Endotoxin (ETU_{29/30}) wurde nach der BOIVIN'schen Methode aus Escherichia coli, Typ O 55, gewonnen. Wir benutzten das Endotoxin in einer Konzentration von 50 γ /ml in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

2.3. Pharmaka

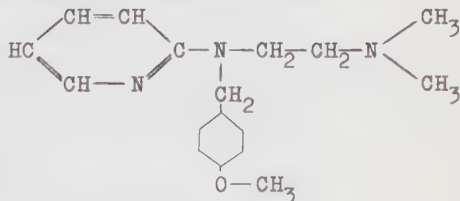
2.3.1. Chlorpromazin (Megaphen[®])

Megaphen[®] ist ein Phenothiazinderivat. Es besteht aus einem Komplex von drei Sechseringen, der in 10-Stellung eine Dimethylamino-propyl-Seitenkette trägt. Durch Chlorsubstitution in Parastellung zum Schwefelatom des Phenothiazinringes ist das Prinzip einer Wirkungsverstärkung erreicht worden. Neben seiner Wirkung auf die Psyche, auf das zentrale und vegetative Nervensystem hat es einen mehr oder weniger starken anticholinergischen, adrenolytischen, Antihistamin- und Antiserotonin-Effekt (61, 82).



2.3.2. Mepyramin (Neobridal[®], Neo-Antergan)*

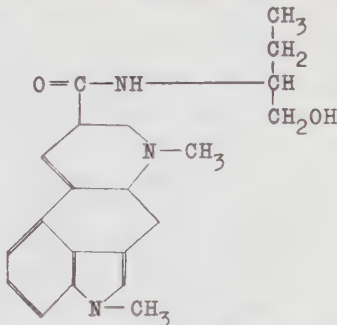
Das Mepyramin ist das saure maleinsaure Salz des N-Dimethylaminoethyl-N-p-methoxybenzyl- α -aminopyridins. Es liegt als eine fast weiße kristalline Substanz mit einer Wasserlöslichkeit von 5% bei 90°C vor. Mepyramin ist ein besonders spezifisch wirkendes, starkes Antihistaminikum. Es ist nicht zu Injektionszwecken im Handel (6, 84).



* Neobridal wurde uns freundlicherweise von der Fa. Bayer/Leverkusen zur Verfügung gestellt.

2.3.3. Methysergid (Deseril[®])*

Das verwendete Deseril, das in der uns injizierbar vorliegenden Form nicht im Handel ist, entspricht dem Deseril retard[®] der Firma SANDOZ in Tablettenform. Es ist das 1-Methyl-D-lyserg-säure-butanolamid (im Versuchsstadium als UML 491 bezeichnet). Deseril ist ein hochwirksamer und hochspezifischer Serotonin-Antagonist ohne halluzinogene Nebenwirkungen. Durch die 1-Methylierung sind auch die klassischen Mutterkorn-eigenschaften weitgehend abgeschwächt (32).



2.4. Blutentnahme

2.4.1. Technik der Entnahme

Nach der Methode von RODRIGUEZ-ERDMANN (98) läßt sich eine häufige Venenpunktion bei wiederholter Blutentnahme vermeiden; dabei wird ein Polyvinylchloridkatheter (0,5 x 1 mm) über die rechte Ohrvene beim nicht narkotisierten und nicht heparinisierten Tier bis in den Bereich des rechten Herzvorhofes gelegt.

Nach Infiltration der Haut und Unterhaut der rechten Ohrwurzel mit 1%igem Novocain wird die Mittelvene freigelegt. Es wird so präpariert, daß das Gefäß auf der Unterseite noch mit dem Gewebe verbunden bleibt. Proximal wird die Vene mittels einer kleinen Klemme gestaut und ca. 5 mm distal durch eine Ligatur abgebunden. Das prall gestaute Gefäß wird mit einem kleinen Querschnitt geöffnet und mit einer großkalibri-

* Deseril wurde uns freundlicherweise von der Fa. Sandoz/Nürnberg zur Verfügung gestellt.

gen Kanüle offen gehalten, bis der mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Katheter in ihm liegt. Dieser wird dann bis zum Herzen oder darüber hinaus bis in die V. cava caudalis vorgeschoben. Das Blut wird mittels einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die Wunde wird durch eine Naht verschlossen und der Katheter zugeschweißt, da aufsteigendes Blut leicht zur Thrombosierung führen kann. Dann wird der Katheter aufgewickelt mit Heftpflaster am Ohr fixiert. - Bei Schwierigkeiten beim Katheterisieren der rechten Mittelvene kann man auf die Ohr-Randvene oder die Venen des linken Ohres ausweichen.

Der Eingriff stellt keine besondere Belastung für die Tiere dar.

2.4.2. Aufbereitung und Aufbewahrung der Blutproben

Es werden jeweils etwa 7 ml Blut in ein mit 0,15 ml 5%igem EDTA gefülltes Zentrifugenglas abgenommen und dadurch ungerinnbar gemacht. Nach Füllung zweier Kapillarröhrchen für den Hämatokrit wird der Rest 3 min bei 2500 U/min schonend zentrifugiert und das überstehende Plasma mit einer Spritze abgehoben. In getrennten Portionen für die einzelnen Fettbestimmungen wird das Plasma sofort eingefroren und bis zum Auftauen für die Lipidbestimmungen bei -22°C aufbewahrt.

Bei den Versuchen mit Neobridal enteiweißen wir gesondert 0,1 ml Blut in 1 ml 0,33 M Perchlorsäure für die Blutzuckerbestimmung.

2.5. Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma nach der Methode von DOLE und MEINERTZ (27)

2.5.1. Prinzip

Man extrahiert die an Albumin gebundenen unveresterten Fettsäuren (FFS) im Plasma in einem Einphasengemisch aus Isopropanol - n-Heptan. Durch Zugabe von Heptan und Aqua dest. bildet sich eine leichtere zweite Phase von unpolarem Charakter

über der alkoholisch-wässrigen polaren mit einem pH von 3,5. Die FFS finden sich in der Heptanphase, die abpipettiert wird, während andere störende Säuren vornehmlich in die polare Phase wandern und nur zu weniger als 2% als mögliche Störfaktoren in der organischen Phase auftreten. Die Azidität der Heptanphase wird mit Natronlauge titrimetrisch bestimmt.

2.5.2. Reagenzien

1. Extraktionslösung

40 Teile Isopropylalkohol p.a., 10 Teile n-Heptan,
1 Teil $\text{n-H}_2\text{SO}_4$

2. Indikatorlösung

Stammlösung: 0,02%iges wässriges Nilblau, das 6-8 mal in Hexan im Schütteltrichter gewaschen wird. Zum Gebrauch wird ein Teil der Stammlösung auf 10 Teile mit 96%igem Äthanol p.a. aufgefüllt.

3. Titrationslösung

0,02 n-NaOH; mit durch Kochen CO_2 -frei gemachtem Aqua bi-dest. eingestellt.

4. Standard

Stamm: 284,5 mg Stearinsäure (Fluka AG) werden in 80 ml Isopropanol p.a. und 20 ml n-Heptan gelöst.

2,5 ml der 0,01 n-Stammlösung werden zum Gebrauch auf 50 ml mit Extraktionslösung aufgefüllt, die dann 500 $\mu\text{val/l}$ enthält.

2.5.3. Durchführung

	Analyse	Leerwert	Standard
Extraktionslösung:	5,0	5,0	4,0
Serum:	1,0	-	-
Standardlösung:	-	-	1,0
n-Heptan:	3,0	3,0	3,0
CO_2 -freies Wasser:	2,0	3,0	3,0
(Angaben in ml)			

Zuerst gibt man Extraktionslösung und tropfenweise Serum bzw. Standardlösung in Schliffzentrifugengläser (15 ml) mit Stopfen. Nach kräftigem Schütteln eine Stunde stehen lassen. Zur Phasentrennung gibt man dann Heptan und CO_2 -freies Wasser zu und schüttelt kräftig mehrere Minuten lang auf der Schüttelmaschine. Nach Absetzen der beiden Phasen werden 3 ml der oberen abgehoben und in frische mit 1,0 ml Indikatorgebrauchslösung vorbereitete Zentrifugengläser gefüllt.

Titriert wird mit einer Mikrobürette (Ganzglasmikrometerspritze in Kombination mit einer Mikrometerschraube). Zur Absorption von CO_2 und Wasserdampf durch Ätzkalk, Kalilauge und Glycerin geführter Stickstoff wird über einen PVC-Schlauch in die Probe geleitet und sorgt so für eine Durchmischung beider Phasen und bildet über ihnen gleichzeitig eine Stickstoffatmosphäre, die den Zutritt von Luft- CO_2 verhindert. Es wird mit 0,02 n NaOH so lange titriert, bis die blaue Indikatorphase nach blaß-rosa umschlägt.

2.5.4. Auswertung

Der Verbrauch an Lauge (in Teilstrichen der Mikrometerschraube) zur Titration des Leerwertes wird von allen anderen Proben abgezogen.

Die Berechnung des FFS-Gehaltes erfolgt nach folgender Gleichung:

$$\mu\text{val/l}_{\text{Probe}} = 500 \mu\text{val/l}_{\text{Stand.}} \times \frac{\text{Teilstr. Probe} - \text{Teilstr. Leerwert}}{\text{Teilstr. Standard} - \text{Teilstr. Leerwert}}$$

Es wurden immer drei Leerwerte, zwei Standarde und nebenher Rindersammelserum als Kontrollwert mitbestimmt.

2.6. Bestimmung der FFS nach der Methode von LINNET (77)

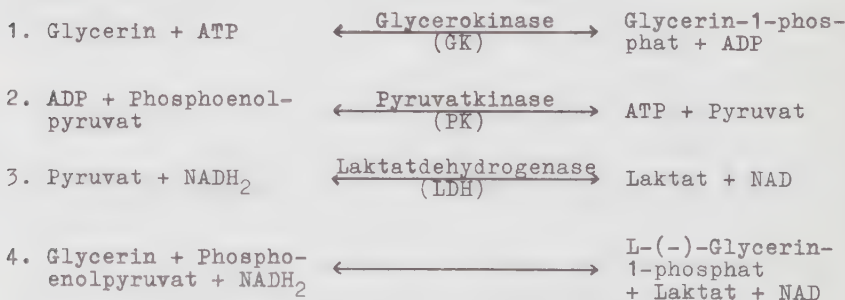
(Bei den Proben der Neobridal-Versuche wird diese Methode angewendet)

Im Prinzip wird hierbei auf die Methode von DOLE und MEINERTZ zurückgegriffen und nur die eigentliche Titration mittels einer photometrischen Ausrüstung von Radiometer, Kopenhagen, ausgeführt. - Die maschinelle Titration liefert durchschnittlich höhere Werte.

2.7. Enzymatische Bestimmung des freien Glycerins (FG) und der Triglyceride (TG) nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (30)

2.7.1. Prinzip

Glycerin wird v o r (freies Glycerin = FG) und n a c h alkalischer Verseifung (Gesamtglycerin = GG) bestimmt. Die enzymatische Nachweisreaktion läuft nach folgendem Schema ab:



Mit der Pyruvatreduktion werden gleichzeitig dem entstehenden Glycerophosphat äquivalente Mengen NADH₂ zu NAD oxydiert und aufgrund der Extinktionsänderung bei 366 nm gemessen. (Bei 366 nm hat NADH₂ eine Absorptionsbande, während NAD diese nicht besitzt.)

2.7.2. Hilfsmaterial

2.7.2.1. Geräte

Es werden Mikroreaktionsgefäße, Mikropipetten "MARBURG", eine Mikrozentrifuge, Rüttler, Thermostat und das Photometer EPPENDORF mit Kompensationsschreiber (Filter: 366 nm, Schlitz: 2,5 x 12 mm) und Makroküvetten (d = 1 cm) verwendet.

2.7.2.2. Reagenzienlösungen

- I. Triäthanolamin-Puffer 0,1 m; pH 7,6 (TRA-Puffer)
- II. Magnesiumchlorid 0,5 m
- III. Phosphoenolpyruvat 5×10^{-2} m (PEP)
- IV. Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid red. 0,02 m (NADH_2)
- V. Adenosintriphosphat 10^{-1} m (ATP)
- VI. Pyruvatkinase 2 mg/ml (PK)
- VII. Laktatdehydrogenase 5 mg/ml (LDH)
- VIII. Glycerokinase 1 mg/ml (GK)
- IX. KOH in Äthanol 0,5 n
- X. Perchlorsäure 2,5 n

(Reagenzien der Fa. Boehringer, Mannheim, und der Fa. Merck AG)

Das vor jeder Bestimmung neu anzusetzende Reaktionsgemisch enthält pro Einzelbestimmung: 0,481 ml TRA-Puffer (I), 0,01 ml MgCl_2 (II), 0,02 ml PEP (III), 0,02 ml NADH_2 (IV), 0,02 ATP (V), 0,01 ml PK (VI) und 0,002 ml LDH (VIII).

2.7.3. Durchführung

2.7.3.1. Hydrolyse

Für die Gesamtglycerinbestimmung gibt man 1 ml KOH (IX) und 0,2 ml Serum (Plasma) in verschließbare Mikroreaktionsgefäße und hydrolysiert unter Verschluss 90 min bei 56°C auf dem Thermostaten. Dann wird mit 0,2 ml Perchlorsäure (X) auf pH 7 neutralisiert und der Ansatz nach Abkühlung bei 4°C 1 min bei 10000-16000 U/min scharf zentrifugiert.

2.7.3.2. Optischer Test

In eine Makroküvette gibt man: 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,4 ml TRA-Puffer und 0,1 ml neutralisiertes Hydrolysat.

Nach Ablauf unspezifischer Extinktionsänderungen startet man mit 0,005 ml Glycerokinase (GK) (VIII) die eigentliche Reaktion und mißt den Extinktionsabfall.

2.7.3.3. Bestimmung des "freien Glycerins" (FG)

Hierzu wird der optische Test direkt ohne Hydrolyse mit 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,3 ml TRA-Puffer (I) und 0,2 ml Serum wie unter 2.7.3.2. durchgeführt.

2.7.4. Auswertung

Die Extinktionsabnahme ΔE während der Reaktionszeit wird graphisch registriert und auf den "Leerschleichen" vor der Reaktion extrapoliert. Aus dem Extinktionskoeffizienten für NADH_2 , der Serumverdünnung und dem Endvolumen im Reaktionsansatz ergibt sich die Serumkonzentration des Glycerins, von der man auf den Triglyceridgehalt schließt:

$$\text{Gesamtglycerin (GG)} - \text{Freies Glycerin (FG)} = \frac{\text{Triglycerid-Glycerin (TGG)}}{\text{Glycerin (TGG)}}$$

$$\text{Gesamtglycerin (mg\%)} = \Delta E_{\text{GG}} \times 195,4$$

$$\text{Freies Glycerin (mg\%)} = \Delta E_{\text{FG}} \times 13,95$$

$$\begin{array}{l} \text{Serumneutralfett od.} \\ \text{Triglycerid (TG) (mg\%)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Triglycerid-Glycerin (TGG)} \\ \text{(mg\%)} \times 9,65 \end{array}$$

2.8. Bestimmung der veresterten Fettsäuren (VFS) nach SCHÖN und ZELLER (104)

2.8.1. Prinzip

Bei der kolorimetrischen Bestimmung werden die veresterten Fettsäuren (VFS) mit wasserfreiem Isopropanol extrahiert und im Alkalischen mit Hydroxylamin (NH_2OH) umgesetzt. In quantitativer Reaktion bilden sich hierbei die entsprechenden Hydroxamsäuren (R-CONHOH). Diese ergeben mit Eisen-III-Ionen einen rotbraunen Komplex. Die Intensität der Farbe ist der Zahl der Esterbindungen proportional. Als Bezugsgröße für die Zahl der Esterbindungen dient ein Trioleinstandard.

2.8.2. Gerät und Reagenzien

EPPENDORF-Photometer (Filter: 546 nm; Schlitz: 7 x 12 mm; Küvette: d = 1 cm).

- | | | |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|
| I. Hydroxylaminhydrochlorid | } | Testpackung der
Fa. Haury, München |
| II. Eisen-(III)-chlorid-Lösung | | |
| III. Trioleinstandard (50 mg%) | | |
| IV. Natronlauge 10% | | |
| V. Isopropylalkohol, wasserfrei | | |
| VI. HCl 3,8 n | | |
| VII. Aether | | |

2.8.3. Durchführung

Zunächst werden 1,9 ml Isopropanol (V) zu 0,1 ml Serum in ein Reagenzglas pipettiert und gut gemischt. Die Extraktionslösung wird nach 10 min bei 2500 U/min 3 min lang zentrifugiert und 1,0 ml des Überstandes mit 0,5 ml 10%iger NaOH (IV) und 0,5 ml Hydroxylamin (I) versetzt. Nach erneutem Mischen und weiteren 30 min gibt man 0,5 ml 3,8%ige HCl (VI) 0,5 ml FeCl_3 -Lsg. (II) und 0,5 ml Äther (VII) dazu. Der Ansatz wird noch einmal gemischt und nach 20 min bei 540 nm die Extinktion gegen den Leerwert, der statt des Extraktionsfiltrates 1,0 ml Isopropanol enthält, gemessen.

2.8.4. Auswertung

Durch Vergleich mit Standard und Leerwert bestimmt man die Konzentration an veresterten Fettsäuren im Plasma:

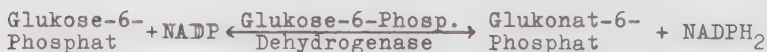
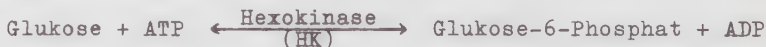
$$\text{VFS (mg\%)} = 1000 \times \frac{\text{Extinktion(Analyse)}}{\text{Extinktion(Standard)}}$$

2.9. Bestimmung des Blutzuckers in Anlehnung an die Methode von F.H. SCHMIDT (103)

2.9.1. Prinzip

Glukose zu Glukose-6-Phosphat aufphosphoryliert wird mit NADP zu Glukonat-6-Phosphat und NADPH_2 umgesetzt. Dabei ist die NADPH_2 -Menge der Glukosemenge äquivalent und dient aufgrund seiner Absorption bei 366 nm als Meßgröße.

Reaktionsschritte:



2.9.2. Reagenzien und Gerät

EPENDORF-Photometer mit Kompensationsschreiber (Filter: 366 nm; Schlitz: 7 x 12 mm; Küvette: d = 1 cm).

Reagenzien der Fa. Boehringer, Mannheim:

I. Puffer: 0,3 M Triäthanolaminpuffer, pH = 7,5; 0,004 M MgSO_4

II. NADP 0,012 M

III. ATP 0,016 M

IV. Enzymgemisch: Hexokinase/Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase:
1 mg Hexokinase/ml
2 mg Dehydrogenase/ml

V. Perchlorsäure ca. 0,33 M

2.9.3. Durchführung

0,1 ml Blut werden durch Suspendieren mit 1,0 ml Perchlorsäure (V) enteiweißt und dann 5-10 min bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. Zur Bestimmung werden 0,2 ml des Überstandes angesetzt mit 2,6 ml Puffer (I), 0,1 ml NADP (II) und 0,1 ml ATP, gut gemischt und dann vor und nach der Zugabe von 0,2 ml Enzymgemisch (IV) - bei Reaktionsstillstand - die Extinktionen gemessen.

2.9.4. Auswertung

Unter Berücksichtigung der Verdünnung bei der Enteiweißung ergibt sich als Formel zur Berechnung des Glukosegehaltes:

$$\Delta E \times 893,5 = \text{mg\% Glukose}$$

2.10. Hämatokritbestimmung

Der Hämatokrit (HK) wird mit einer CHRIST-Hämatokrit-Zentrifuge und heparinisierten Kapillarröhrchen bestimmt.

2.11. Statistische Auswertung (33, 91, 133)

Um zu vergleichbaren Ergebnissen einzelner Versuchsreihen zu kommen, bildet man den Mittelwert und seine Standardabweichung. Bei den hier vorliegenden Ergebnissen wurden verschiedene Vergleiche vorgenommen, so die Abweichungen vom Ausgangswert einer Gruppe mit der einer anderen oder aber der Mittelwert eines Kollektivs zu einem bestimmten Zeitpunkt mit dem entsprechenden eines anderen Kollektivs.

Der Mittelwert berechnet sich als arithmetisches Mittel der Einzelwerte einer solchen Ergebnisgruppe oder ihrer Abweichungen. Die Streuung und damit die Genauigkeit des Mittelwertes bestimmt man nach den Gesetzen der sogen. Normalverteilung nach GAUSS-LAPLACE.

Die Standardabweichung des Einzelwertes beträgt:

$$S_E = \pm \sqrt{\frac{x^2}{n-1}}$$

Daraus ergibt sich für die Standardabweichung des Mittelwertes:

$$S_M = \pm \frac{S_E}{\sqrt{n}}$$

S_M beinhaltet nach den Gesetzen der Normalverteilung, daß der wahre Mittelwert, den man bei unendlich vielen Messungen erhielte, mit 68,34%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb der Grenzen von $M \pm S_M$ liegt.

Um zu beurteilen, inwieweit der Unterschied zweier Mittelwerte M und M' nur zufällig bestehen kann oder signifikant ist, wird der t-Test der STUDENT-Verteilung durchgeführt.

t ist die Abweichung von $M \pm S_M$ gegen $M' \pm S_M'$:

Differenz der Mittelwerte: $D = M - M'$

Standardabweichung dieser Differenz: $S_D = \pm \sqrt{S_M^2 + S_{M'}^2}$

Abweichung: $t = \frac{D}{S_D}$

Die Wahrscheinlichkeit p ergibt sich dann unter Berücksichtigung der Zahl der Freiheitsgrade m :

$$m = n + n' - 2$$

aus der t-Tabelle.

Für biologische Messungen gilt ein Unterschied als signifikant, wenn p kleiner als 0,05 ist, das heißt, daß der Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% auf Zufall beruhen kann.

3. Versuche

3.1. Allgemeines

Bei den vorliegenden Untersuchungen erhielten die Kaninchen am Tage vor Versuchsbeginn einen Katheter über die Vene des rechten Ohres gelegt, dessen Spitze im Bereich des rechten Herzvorhofes lag. Der Nullwert wurde unmittelbar nach der Katheterisierung abgenommen.

Bei allen Experimenten erfolgten die Blutabnahmen in den gleichen Zeitabständen nach der Gabe des Endotoxins: nach 1, 2, 6, 24 und 48 Stunden. Bis zum 6-Stunden-Wert blieben die Tiere in einem Spezialkasten, in dem der Kopf weitgehend fixiert ist. Danach kamen die Kaninchen wieder in ihren Stall und wurden nur zu den weiteren Blutabnahmen erneut in den Spezialkasten gesetzt.

Nach Abnahme der letzten Blutprobe wurden die Tiere mit Evi-pan[®] bzw. Nembutal[®] getötet. Sofort danach oder nach spontanem Tod wurde eine Sektion vorgenommen.

Nach Dosierung von Endotoxin und Therapieart lassen sich folgende Versuchsgruppen aufgliedern:

- I. Versuch: 30 γ /kg Endotoxin (ET)
- II. Versuch: 15 γ /kg ET (und SSP)
- III. Versuch: Megaphen und 15 γ /kg ET
- IV. Versuch: Megaphen und 30 γ /kg ET
- V. Versuch: Megaphen
- VI. Versuch: NaCl (Kontrollserie: Leerversuch)
- VII. Versuch: Neobridal und 15 γ /kg ET
- VIII. Versuch: Neobridal und 50 γ /kg ET
- IX. Versuch: Deseril und 15 γ /kg ET

3.2. I. Versuchsreihe: ET-Tiere

In einem Vorversuch wurde 3 Kaninchen 30 γ /kg Körpergewicht (KG) Endotoxin über den Ohrvenenkatheter i.v. injiziert.

Auffällig war die hohe Todesrate: alle drei Versuchstiere starben innerhalb von 24 Stunden. Beispielfhaft seien die Stoffwechselbefunde eines Tieres (Nr. 43) aufgeführt, die nicht weiter ausgewertet wurden:

	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h	48 h
FFS μ val/l	288	807	586	778	-	-
TG mg%	107	141	198	289	-	-

3.3. II. Versuchsreihe

3.3.1. Prinzip

Da bei den Versuchen mit 30 γ /kg Endotoxin eine 100%ige Todesrate zu verzeichnen war, wurden als Basisgruppe Tiere verwendet, denen jeweils nur 15 γ /kg KG Endotoxin injiziert worden war. Diese Versuchsreihe umfaßte 31 Kaninchen mit einem durchschnittlichen KG von 2,3 kg.

3.3.2. Ergebnisse

3.3.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität
1-2 Stunden nach der ET-Gabe traten Atemnot und Unruhe auf. Im weiteren Verlauf machten die Tiere einen schwerkranken, hinfälligen Eindruck: sie waren reaktionsschwach und die Muskulatur kaum tonisiert. Sie litten unter Diarrhoen, die meistens schon nach 2 Stunden begannen. In der Zeit von 6-36 Stunden verweigerten die Kaninchen die Futteraufnahme und atmeten nur noch flach. In der Regel erholten sie sich erst gegen Ende des Versuchs wieder, d.h. 48 Stunden nach der ET-Injektion.

Von 31 Tieren starb jeweils eines innerhalb von 2 Stunden und ein weiteres innerhalb von 6 Stunden. Zwei weitere Tiere erlebten die 24 Stunden-Kontrolle nicht und drei die 48 Stunden-Kontrolle; das heißt, daß 7 von 31 Tieren innerhalb von 48 Stunden starben und daß die Überlebensrate nur 77,5% betrug. Der Tod trat entweder schleichend oder unter Krämpfen, Schnappatmung oder Schreien ein. Post mortem fand sich gelegentlich blutiger Schaum vor der Schnauze.

3.3.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund

Alle Kaninchen zeigten regelmäßig einen mäßig bis extrem dilatierten rechten Ventrikel bei prall gefüllten großen Venen und Blutstauung aller Organe. Die Lungen wiesen häufig ein Ödem auf und zeigten vereinzelt kleine umschriebene hämorrhagische Infarkte, einzelne fleckige Blutungsherde oder auch diffuse Blutungen ins gesamte Lungenparenchym. Die Leber war bei einigen Kaninchen von Kokzidienherden durchsetzt und imponierte neben ihrer prallelastischen Konsistenz und der intensiv rotbraunen Farbe gelegentlich durch eine gelbliche Tönung, die auf eine Verfettung schließen ließ. Die Nieren waren durchweg hyperämisch und zeigten bei zwei Tieren petechiale Blutungen im Bereich der Rinde.

3.3.2.3. Stoffwechsel

Aufgrund des Verhaltens der Tiere und der Letalität von 22,5% kann man annehmen, daß sie nach der ET-Applikation in den Schock kamen. In den ersten Stunden nach der ET-Gabe ließ sich ein relativer Anstieg des Hämatokrits beobachten, der als typisch für den ET-Schock gilt und mit der Histaminliberierung in Zusammenhang gebracht werden kann. Andererseits fällt der Hämatokrit über die gesamte Versuchszeit durchschnittlich von 35% auf 24%. Für die Pathogenese dieser Anämie sind wahrscheinlich die Blutentnahmen von gewisser Bedeutung.

Die Serumlipide nach ET zeigten einen typischen Verlauf. Die freien Fettsäuren (FFS) im Serum stiegen bis zwei Stunden rapide an auf über 600 $\mu\text{val/l}$, in Extremfällen bis über 1000 $\mu\text{val/l}$. Auch im weiteren Verlauf war ein Anstieg zu registrieren, der seinen Höhepunkt bei der 24-Stunden-Kontrolle mit 993 $\mu\text{val/l}$ im Mittel und maximalen Werten über 1500 $\mu\text{val/l}$ erreichte. In den folgenden 24 Stunden kam es durchweg wieder zu einem Abfall auf Werte um 700 $\mu\text{val/l}$, die sich nicht sehr signifikant vom Ausgangswert unterschieden (Abb. 1; Tabelle A).

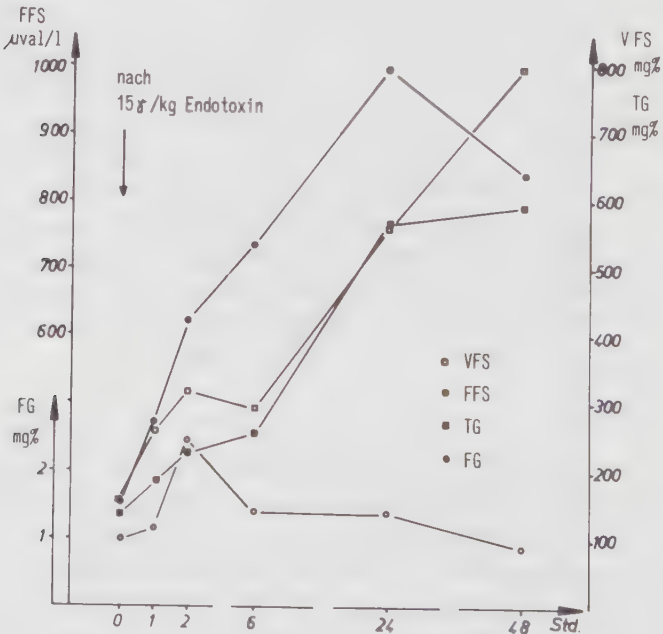


Abb. 1: FFS, FG, TG und VFS nach 15 γ /kg Endotoxin

In der ersten Phase nach ET von 2-6 Stunden verlief die Vermehrung des freien Glycerins (FG) etwa parallel zum Anstieg der FFS, im weiteren Verlauf nicht mehr (Abb. 1). Der Anstieg der FFS führte zeitlich verzögert zu einer Erhöhung

des Triglyceridgehaltes (TG) und der veresterten Fettsäuren (VFS) im Serum. Ein erster mäßiger Gipfel der TG und VFS lag bei zwei Stunden, dem ein geringer Abfall 6 Stunden nach ET und dann ein kontinuierlicher Anstieg über die ganze Versuchszeit bis zum 48-Stunden-Wert folgte.

Tabelle A: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (M_{Δ}) und Standardabweichungen der Mittelwerte (S_M) von FFS, FG, TG und VFS nach 15 μ /kg Endotoxin.
p-0 = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem 0-Wert
N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen
n = Anzahl der Tiere

		n	FFS μ val/l	n	FG mg%	n	TG mg%	n	VFS mg%
0 h	M $\pm$ S_M	13	350 $\pm$ 30	11	0,98 $\pm$ 0,008	15	135 $\pm$ 14	10	156 $\pm$ 11
1 h	M $\pm$ S_M	11	471 $\pm$ 52	11	1,16 $\pm$ 0,219	11	179 $\pm$ 17	10	255 $\pm$ 19
	$M_{\Delta} \pm S_M$		144 $\pm$ 41		0,35 $\pm$ 0,176		52 $\pm$ 16		99 $\pm$ 21
	p - 0		N.S.		N.S.		N.S.		<0,001
2 h	M $\pm$ S_M	13	620 $\pm$ 74	10	2,45 $\pm$ 0,525	13	225 $\pm$ 18	10	317 $\pm$ 29
	$M_{\Delta} \pm S_M$		269 $\pm$ 54		1,48 $\pm$ 0,446		92 $\pm$ 17		161 $\pm$ 24
	p - 0		<0,005		<0,02		<0,001		<0,001
6 h	M $\pm$ S_M	12	733 $\pm$ 85	9	1,37 $\pm$ 0,161	12	253 $\pm$ 25	8	291 $\pm$ 39
	$M_{\Delta} \pm S_M$		387 $\pm$ 76		0,38 $\pm$ 0,158		110 $\pm$ 24		135 $\pm$ 38
	p - 0		<0,001		<0,05		<0,001		<0,01
24 h	M $\pm$ S_M	11	993 $\pm$ 120	9	1,36 $\pm$ 0,286	15	564 $\pm$ 91	9	555 $\pm$ 87
	$M_{\Delta} \pm S_M$		647 $\pm$ 128		0,36 $\pm$ 0,277		429 $\pm$ 76		404 $\pm$ 82
	p - 0		<0,001		N.S.		<0,001		<0,001
48 h	M $\pm$ S_M	9	839 $\pm$ 205	8	0,87 $\pm$ 0,118	12	590 $\pm$ 99	9	793 $\pm$ 134
	$M_{\Delta} \pm S_M$		470 $\pm$ 206		-0,13 $\pm$ 0,142		449 $\pm$ 92		641 $\pm$ 133
	p - 0		<0,05		N.S.		<0,001		<0,001

Außer den Blutfetten wurde bei 10 Kaninchen das Verhalten des Blutzuckers nach ET kontrolliert. Dabei ergab sich ein etwa mit den Ergebnissen von KARLICZEK (57) übereinstimmender Verlauf, jedoch wurden nicht so hohe Werte erreicht. (Er arbeitete mit einer anderen kolorimetrischen Methode.) In den ersten zwei Stunden war ein Anstieg von etwa 110 mg auf knapp 150 mg/100 ml zu beobachten, 24 Stunden nach ET fielen die Werte unter 100 mg/100 ml, während am zweiten Tag wieder der Ausgangswert erreicht wurde.

Tabelle B: Blutzucker nach 15 γ /kg ET (mg/100 ml)
 M = Mittelwert der Einzelwerte
 M_{Δ} = Mittelwert der Anstiege
 S_M = Standardabweichung der Mittelwerte

	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h	48 h
M	114	124	144	133	93	113
$M_{\Delta} \pm S_M$		6 $\pm$ 8	30 $\pm$ 10	19 $\pm$ 12	-21 $\pm$ 3	-1 $\pm$ 5

3.3.3. Zusätzlicher Versuch: SSP

Um die Wirksamkeit des Endotoxins zu kontrollieren, wurde folgender Versuch durchgeführt: zwei Kaninchen erhielten wie die der Basisgruppe 15 γ /kg KG ET.

Bis 24 Stunden zeigten sie das gewohnte Verhalten. Zu diesem Zeitpunkt wurde ihnen dann die das klassische generalisierte SSP auslösende zweite Dosis von 50 γ /kg KG ET verabreicht. Bis zwei Stunden reagierten sie mit Fieber, aber ohne Durchfall. Nach 6 Stunden schien sich das Befinden zu normalisieren. Doch ein Kaninchen starb nach etwa 18 Stunden, während das andere 24 Stunden nach der Auslösung getötet wurde.

Stoffwechseluntersuchungen wurden nicht durchgeführt. Jedoch zeigte der Sektionsbefund der beiden Kaninchen ein ausgeprägtes Lungenödem mit fleckigen Blutungen, ein rechtsdilatiertes Herz und anämische Infarkte der Leber und der Nieren mit beiderseitigen Nierenrindennekrosen. Demnach ist das hier verwen-

dete ET bei zweimaliger Applikation in der Lage, ein generalisiertes SSP auszulösen, wobei eine Dosis von 15 γ /kg als Präparation ausreicht.

3.3.4. Zusammenfassung und Erörterung der Befunde

Wir haben gefunden, daß die einmalige Gabe von 15 γ /kg KG Endotoxin bei 22,5% der Versuchstiere zum Tode führt, bei den überlebenden Tieren darf auf die Entwicklung eines reversiblen ET-Schocks geschlossen werden. Abgesehen vom schlechten Allgemeinzustand der Kaninchen während der 48-stündigen Versuchszeit und einer Todesrate von fast einem Viertel der Tiere sieht man vor allem im Fettstoffwechsel deutliche Veränderungen: es wird eine initiale Hyperlipacidämie mit gleichzeitiger Erhöhung des freien Glycerins induziert. Auch ein mäßiger Anstieg des Blutzuckers in dieser Phase ist zu beobachten. Zeitlich verzögert dazu kommt es zu einer Hyperlipämie.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß sich Kaninchen ausschließlich fettfrei ernähren, kann der initiale Anstieg der freien Fettsäuren nicht auf die Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden, sondern muß als endogene Hyperlipacidämie aufgefaßt werden. Da mit dem Anstieg der FFS gleichzeitig eine Vermehrung des FG erfolgt, ist eine de novo Synthese der FFS nicht so wahrscheinlich wie eine Stimulation der Lipolyse. Eine Aktivierung der sogen. Lipoproteinlipase ist nicht anzunehmen, weil die intravasalen Triglyceride nicht ab- sondern zunehmen. So erscheint eine Lipolyse des Depotfettes, d.h. die enzymatische Spaltung von TG im peripheren Fettgewebe in FFS und FG am wahrscheinlichsten zu sein. Es ist anzunehmen, daß es zu einer Aktivierung der hormonsensiblen Lipase des Fettgewebes kommt.

Eine Aktivierung der Lipasen kann generell durch verschiedene Hormone bewirkt werden, wobei JEANRENAUD (56) zwei Gruppen unterscheidet: 1. sofort wirkende wie Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, TSH und Glukagon und 2. verzögert wirkende wie

Glukocorticoide und Wachstumshormon. WESTERMANN (129) weist darauf hin, daß neben der hormonalen auch eine nerval sympathisch gesteuerte Lipolyse erfolgt, wobei als Transmitter Noradrenalin fungiert (105).

Wie Versuche von SPINK et al. (111) ergaben, führt eine ET-Gabe beim Hund schon nach Minuten zu einem extremen Anstieg des Plasma-Adrenalins. HAVEL und GOLDFINE (42) fanden nach Noradrenalin- und Adrenalininfusion ebenfalls beim Hund und BUCHHOLZ et al. (14a) auch beim Kaninchen einen unseren Ergebnissen entsprechenden Anstieg der FFS. Aufgrund dieser Befunde ist anzunehmen, daß die Lipolyse nach ET, wie in allen Stress-Situationen, vor allem durch Katecholamine verursacht wird.

CARLSON et al. (16) sahen nach Infusion von 1 Gamma Noradrenalin/kg/min über 8 Stunden beim Hund ebenfalls einen sofortigen Anstieg der FFS im Blut. Interessanterweise lag der Gipfel der FFS unserer Versuche 24 Stunden nach der ET-Applikation. Danach kann man auf eine stundenlang anhaltende vermehrte Freisetzung von Katecholaminen schließen. In guter Übereinstimmung mit uns fand CARLSON 15-20 Stunden nach Infusionsbeginn eine Vermehrung der Triglyceride im Serum. Als zeitliches Bindeglied zwischen den beiden stellte er einen TG-Anstieg in der Leber fest, der auf eine hepatische Synthese der TG zurückgeführt werden muß.

Eine ebenfalls katecholaminbedingte, wenn auch mäßige Erhöhung des Blutzuckers paßt zu der Vorstellung, daß es nach ET beim Kaninchen zu einer Aktivierung des adrenergischen Systems kommt. Bei nahrungszufuhrbedingtem Anstieg der Blutglukose ist ein Abfall der FFS zu beobachten. Bei katecholaminbedingtem Anstieg der Glukose kommt es gleichzeitig zu einer Erhöhung des FFS-Spiegels.

Da die endotoxininduzierte Lipolyse somit vermutlich ein Katecholamineffekt im Rahmen des Endotoxinschocks ist, untersuchten wir in einem weiteren Experiment das Verhalten von Tieren und Fettstoffwechsel nach ET unter Chlorpromazin-Behandlung.

3.4. III. Versuchsreihe: Megaphen und ET

3.4.1. Prinzip

15 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,15 kg wurden alle 12 Stunden mit 25 mg/kg Megaphen i.m. behandelt. Begonnen wurde die "Therapie" 30 min vor der Applikation von 15 μ g/kg Endotoxin. Die Abnahmen, Tötung und Sektion erfolgten wie bei der Basisgruppe.

3.4.2. Ergebnisse

3.4.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität

Schon bei Verabreichung des ET machten die Tiere einen ruhigeren Eindruck als gewöhnlich. Nach 1-2 Stunden verhielten sich die Kaninchen reaktionsschwach und zunehmend apathisch. Bis zur 6-Stunden-Kontrolle steigerte sich die Dämpfung bis zu einer ausgeprägten Schläfrigkeit. Die Tiere lagen tief schlafend in ihren Kästen und "schnarchten". Eine gesteigerte Speichelsekretion machte sich bemerkbar, und auch in den Augenwinkeln fand sich eine zähe Absonderung. Bis auf zwei Male war bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Durchfall zu verzeichnen, der in der Regel erst in der Zeit zwischen 12 und 24 Stunden auftrat. Nach 12 Stunden waren die Tiere nur noch leicht bis mäßig sediert, machten aber nach 48 Stunden keinen so erhaltenen Eindruck wie die reinen ET-Tiere.

Bei den Kaninchen, bei denen der Tod vorzeitig eintrat, war schon früher ein hinfalliges Verhalten und gelegentlich Dyspnoe zu registrieren.

Die Todesrate war in der Frühphase bis 6 Stunden gleich Null. Bis 24 Stunden starben 5 und bis 48 Stunden 2 weitere Kaninchen, so daß die Überlebensrate mit 53,3% (8 von 15 Tieren) relativ niedrig ausfiel.

3.4.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund

Annähernd alle Tiere zeigten eine leichte bis ausgeprägte Dilatation des rechten Herzventrikels und ein mehr oder weniger ausgeprägtes Lungenödem. Gehäuft fanden sich entweder massive Blutungen im Bereich der Lungen, zum Teil mit hämorrhagischen Infarkten kombiniert, oder oberflächliche flohstichartige Blutungsareale. Der Thymus hatte ebenfalls gelegentlich Blutpetechien oder auch größere Blutungsherde aufzuweisen. Die Bauchorgane waren durchweg blutgestaut. Einmal bot die Leber punktförmige Blutungen, und bei einem anderen Tier fanden sich einzelne umschriebene Blutungen im Bereich des Darmes. Die Lebern erschienen vermehrt verfettet.

Bei vier Kaninchen gab es Anzeichen für eine Perikarditis, während eins einen Aszites hatte.

3.4.2.3. Stoffwechsel

Beim Hämatokrit war kein Unterschied zur Kontrollgruppe zu verzeichnen.

Der Anstieg der FFS erfolgte im wesentlichen wie bei den Tieren, die nur Endotoxin erhalten hatten. Dabei war die Anstiegsrate - abgesehen vom 48-Stunden-Wert - zu jedem Zeitpunkt signifikant geringer als bei der Basisgruppe. Der Gipfelpunkt lag ebenfalls bei 24 Stunden mit maximalen Werten um 700 (Mittelwert 473) $\mu\text{val/l}$.

Mit den Triglyceriden verhielt es sich ähnlich wie mit den FFS (Abb. 2). Abgesehen vom 1- und 6-Stunden-Wert waren die Anstiege signifikant von denen des Vergleichskollektivs verschieden. Dabei war auffällig, daß sich die megaphentherapierten Tiere mit einer relativ steilen Zunahme der TG am zweiten Tag bis auf ca. 100 mg% den Basis-Werten näherten. Im einzelnen läßt sich jedoch das Verhalten der TG ohne weiteres aus dem mäßigen Anstieg der FFS am ersten Tag erklären.

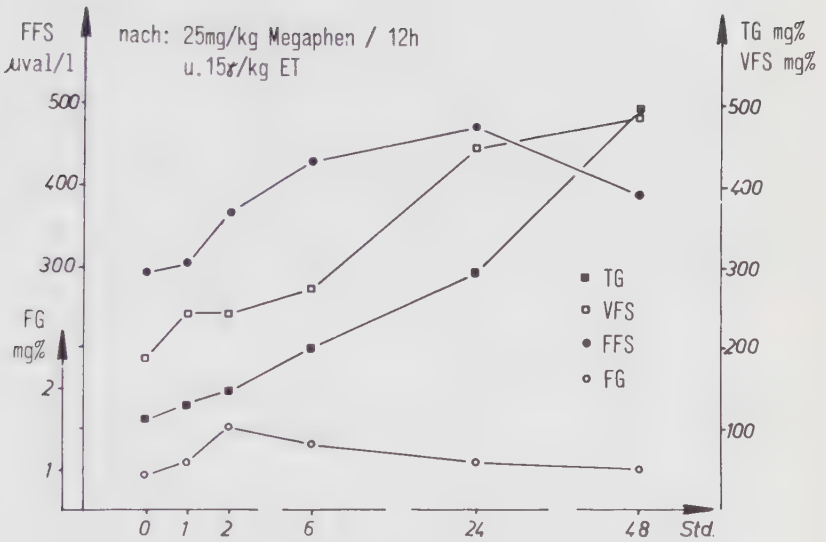


Abb. 2: FFS, FG, TG und VFS nach 25 mg/kg Megaphen/12 h
und 15 μ /kg Endotoxin

Der Gehalt an veresterten Fettsäuren (VFS) im Blut zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die TG. Es ließ sich jedoch nur beim 2-Stunden-Wert ein signifikanter Unterschied zur Ausgangsgruppe verzeichnen (Tabelle C), wobei augenscheinlich ist, daß sich der ganze Verlauf nicht so deutlich von dem ohne Therapie - wie zum Beispiel bei den TG - abhebt.

Tabelle C: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (M_{Δ}) und die Standardabweichungen beider Mittelwerte (S_M) von FFS, FG, TG und VFS nach 25 mg/kg Megaphen und 15 μ /kg Endotoxin.

p_{Δ} -ET = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber nichttherapierten ET-Tieren

N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

n = Anzahl der Tiere

		n	FFS μ val/l	n	FG mg%	n	TG mg%	n	VFS mg%
0 h	M $\pm$ S_M	12	293 $\pm$ 23	11	0,93 $\pm$ 0,001	11	112 $\pm$ 12	10	187 $\pm$ 15
1 h	M $\pm$ S_M	11	303 $\pm$ 35	10	1,09 $\pm$ 0,001	9	129 $\pm$ 13	10	242 $\pm$ 18
	M_{Δ} $\pm$ S_M		-2 $\pm$ 22		0,17 $\pm$ 0,556		18 $\pm$ 12		56 $\pm$ 17
	p_{Δ} - ET		< 0,01		N.S.		N.S.		N.S.
2 h	M $\pm$ S_M	12	366 $\pm$ 33	11	1,52 $\pm$ 0,003	11	147 $\pm$ 11	10	242 $\pm$ 27
	M_{Δ} $\pm$ S_M		73 $\pm$ 27		0,59 $\pm$ 0,272		35 $\pm$ 11		56 $\pm$ 18
	p_{Δ} - ET		< 0,005		N.S.		< 0,01		< 0,005
6 h	M $\pm$ S_M	12	430 $\pm$ 72	11	1,29 $\pm$ 0,002	11	199 $\pm$ 20	10	272 $\pm$ 32
	M_{Δ} $\pm$ S_M		137 $\pm$ 73		0,36 $\pm$ 0,185		88 $\pm$ 22		85 $\pm$ 37
	p_{Δ} - ET		< 0,05		N.S.		N.S.		N.S.
24 h	M $\pm$ S_M	8	473 $\pm$ 54	8	1,07 $\pm$ 0,003	6	293 $\pm$ 66	7	447 $\pm$ 73
	M_{Δ} $\pm$ S_M		176 $\pm$ 52		0,08 $\pm$ 0,297		191 $\pm$ 73		281 $\pm$ 81
	p_{Δ} - ET		< 0,005		N.S.		< 0,05		N.S.
48 h	M $\pm$ S_M	5	390 $\pm$ 106	6	0,99 $\pm$ 0,004	4	496 $\pm$ 155	4	487 $\pm$ 147
	M_{Δ} $\pm$ S_M		120 $\pm$ 105		0,07 $\pm$ 0,438		384 $\pm$ 161		311 $\pm$ 140
	p_{Δ} - ET		N.S.		N.S.		< 0,0005		N.S.

3.4.3. Zusammenfassung und Erörterung der Befunde

Im Vergleich mit den unbehandelten Endotoxintieren schneiden die mit Megaphen behandelten Tiere im Anfangsstadium besser ab: Die kontrollierten Stoffwechselgrößen zeigen keine so erheblichen Änderungen - ebenfalls auch im weiteren Verlauf nicht - auch wenn hier der Unterschied nicht so deutlich ist. Dagegen nimmt die Todesrate in dieser Phase extrem zu und übersteigt die der Endotoxintiere, so daß nur 53,5% im Gegensatz zu 77,5% überleben. Aus diesen Ergebnissen muß man schließen, daß der Schockverlauf unter Chlorpromazinbehandlung verzögert wird, das retardierende Moment aber für die Tiere quoad vitam fragliche Vorteile bietet.

3.5. Zusätzliche Versuche mit Megaphen und NaCl (Versuchsreihe IV, V und VI)

3.5.1. IV. Versuchsreihe: Megaphen und 30 γ /kg ET

Drei Tiere wurden mit der doppelten Dosis Endotoxin (30 γ /kg) und der üblichen Megaphentherapie, d.h. 25 mg/kg/ 12 Std. behandelt.

Von dieser Gruppe liegen keine verwertbaren Stoffwechseluntersuchungen vor. Es läßt sich jedoch sagen, daß im Verhalten kein wesentlicher Unterschied zu den doppeltdosierten unbehandelten und den einfachdosierten behandelten Kaninchen bestand. Beispielphaft seien die Stoffwechselbefunde eines Tieres (Nr. 42) aufgeführt:

	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h	48 h
FFS (μ val/l)	567	423	653	356	961	375
TG (mg%)	91	69	79	73	662	649

Aufschlußreich ist vor allem die Überlebensstatistik, denn im Gegensatz zu den Tieren mit 30 γ /kg Endotoxin, die alle bis 6 Stunden starben, überlebten alle drei behandelten Tiere die 24-Stunden-Marke und eins sogar die gesamte Versuchszeit von 48 Stunden.

3.5.2. V. Versuchsreihe: Megaphen

Da in der Literatur ein lipolytischer Effekt von Megaphen beschrieben wird (76), gingen wir auch dieser Frage nach, zumal sich ja eine depressive Wirkung auf die Lipolyse nach ET durch Chlorpromazin ergeben hatte.

3.5.2.1. Prinzip

Sechs Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2,5 kg erhielten parallel zu den "Endotoxintieren mit Megaphen" alle 12 Stunden 25 mg/kg Megaphen i.m. injiziert, während die Blutabnahmen nach dem üblichen Zeitplan erfolgten.

3.5.2.2. Ergebnisse

3.5.2.2.1. Allgemeines Verhalten und Morphologie

Die Tiere zeigten schon nach einer halben Stunde ein apathisches, reaktionsschwaches Verhalten. Der Speichelfluß setzte früh ein. Die "Dösigkeit" steigerte sich zu tiefem Schlaf, der jeweils um die Zeit der Nachmedikation wieder zu leichter Schläfrigkeit abgeflacht war. Alle Tiere überlebten. Die Sektionsbefunde waren durchweg nicht pathologisch.

3.5.2.2.2. Stoffwechsel

Obwohl die gleiche Anzahl Blutabnahmen von gleichem Volumen durchgeführt worden waren wie bei den vorherigen Versuchsgruppen, fiel der Hämatokrit nur von 36 auf 26%.

Die FFS stiegen innerhalb von zwei Stunden von 350 μ val/l auf Werte um 550 μ val/l und hielten sich über die ganze Versuchszeit etwa auf diesem Niveau. Die TG und die VFS zeigten ein zueinander paralleles Verhalten, wobei die VFS immer etwa um 150 mg% höher lagen als die TG. Bis 6 Stunden bewegten sich beide Stoffklassen im Normbereich und stiegen dann auf Konzentrationen über 500 bzw. 600 mg% an. Dabei standen die Werte wieder in guter Korrelation zum Verhalten der FFS. Signifikante Unterschiede in der Lipolyse und Neutralfettsyn-

these im Vergleich zu den Nullwerten fanden sich trotz der beschriebenen Veränderungen nur bei den 48-Stunden-Kontrollen (Abb. 3; Tabelle D).

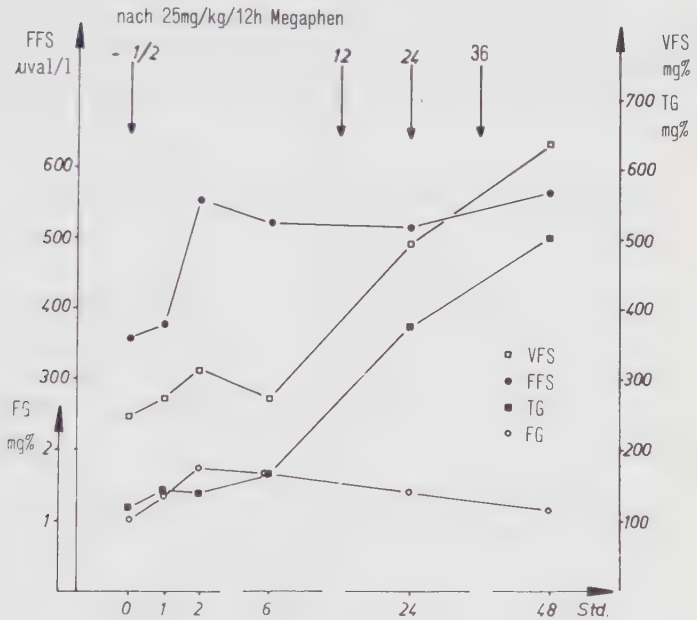


Abb 3: FFS, FG, TG und VFS nach 25 mg/kg Megaphen/ 12 h

Tabelle D: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und deren Standardabweichungen (S_M) von FFS, FG, TG und VFS nach 25 mg/kg Megaphen/ 12 h.

p-0 = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem 0-Wert

N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

		FFS µval/l	FG mg%	TG mg%	VFS mg%
0 h	M $\pm$ S_M	360 $\pm$ 63	1,02 $\pm$ 0,178	117 $\pm$ 14	247 $\pm$ 48
1 h	M $\pm$ S_M	379 $\pm$ 64	1,34 $\pm$ 0,181	142 $\pm$ 26	271 $\pm$ 66
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
2 h	M $\pm$ S_M	556 $\pm$ 75	1,74 $\pm$ 0,207	140 $\pm$ 36	314 $\pm$ 56
	p - 0	N.S.	< 0,05	N.S.	N.S.
6 h	M $\pm$ S_M	523 $\pm$ 107	1,66 $\pm$ 0,243	166 $\pm$ 42	274 $\pm$ 58
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
24 h	M $\pm$ S_M	518 $\pm$ 102	1,39 $\pm$ 0,169	375 $\pm$ 127	493 $\pm$ 152
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
48 h	M $\pm$ S_M	567 $\pm$ 40	1,15 $\pm$ 0,188	503 $\pm$ 128	635 $\pm$ 229
	p - 0	< 0,025	N.S.	< 0,025	N.S.

3.5.3. NaCl-Leerversuch (VI)

3.5.3.1. Prinzip

In einem weiteren Kontrollversuch wurde drei Tieren mit einem mittleren Gewicht von 2,4 kg eine einmalige intravenöse Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Die Blutentnahmen erfolgten wie bei allen anderen Versuchen neben dem Leerwert nach 1, 2, 6, 24 und 48 Stunden.

3.5.3.2. Ergebnisse

Im Verhalten der Kaninchen fiel erwartungsgemäß nichts Außergewöhnliches auf.

Der Hämatokrit sank jedoch nur von 34 auf 29%. Die Stoffwechselbefunde zeigten ebenfalls, daß die Blutabnahmen bzw. die Injektion als solche nur einen geringen, unbedeutenden Effekt auf die Blutfette haben: Die FFS und TG pendelten über die ganze Kontrollzeit im Normalbereich (Abb. 4; Tabelle E).

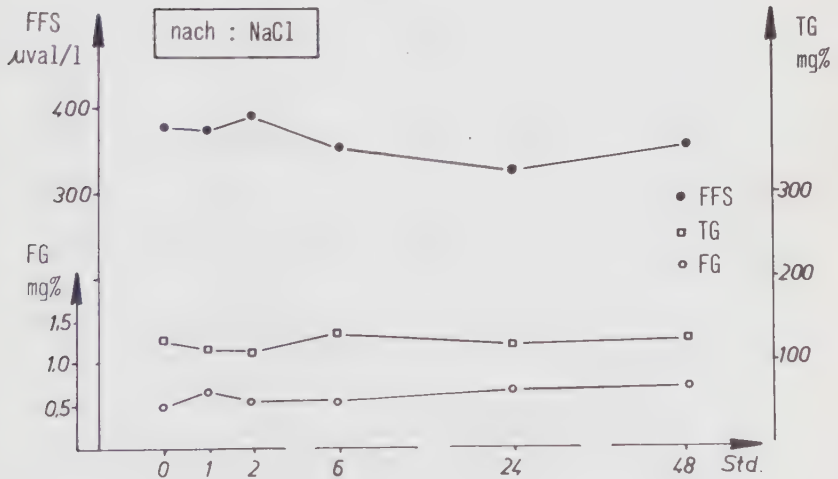


Abb. 4: FFS, FG und TG nach 5 ml NaCl (Leerversuch)

Tabelle E: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und deren Standardabweichungen (S_M) von FFS, FG und TG nach 5 ml physiol. NaCl (Leerversuch).
p-0 = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem 0-Wert
N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

		FFS µval/l	FG mg%	TG mg%
0 h	M ± S_M	376±25	0,51±0,04	126±25
1 h	M ± S_M	373±54	0,68±0,15	118±28
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.
2 h	M ± S_M	389±26	0,55±0,13	116±31
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.
6 h	M ± S_M	350± 9	0,56±0,13	135±26
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.
24 h	M ± S_M	324±53	0,67±0,25	119±28
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.
48 h	M ± S_M	353±80	0,69±0,22	125±51
	p - 0	N.S.	N.S.	N.S.

3.6. Erörterung der Befunde

Betrachtet man die Ergebnisse aller Megaphen- und Endotoxin-tiere im Vergleich mit denen des Leerversuchs, so gibt es einige bemerkenswerte Fakten zu registrieren:

Zunächst einmal ist eindeutig festzustellen, daß alle Versuche im Gegensatz zur NaCl-Serie im Spiegel der untersuchten Fettmetaboliten eine Akzeleration des Stoffwechsels darstellen. Dabei soll vorab darauf hingewiesen werden, daß unsere Ergebnisse die Befunde von LINDAUER und CERHOVA (76) bestätigen. Nach Megaphen kommt es zu einer signifikanten

Erhöhung der FFS und TG im Blut, hier im Vergleich mit den NaCl-Leerwerten. Die FFS liegen mit Werten über 500 μ val/l beim 2- und 6-Stunden-Wert, die TG beim 48-Stunden-Wert signifikant über denen der NaCl-Kontrolle, wenn man die Anstiege Δ = Zunahme der Einzelwerte gegenüber dem Nullwert betrachtet (Tabelle F).

Tabelle F: Vergleich der Anstiege M_{Δ} nach NaCl und Megaphen.

S_M = Standardabweichung der Mittelwerte

p_{Δ} -NaCl = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg der megaphenbehandelten Tiere gegenüber den Leerversuchstieren (5 ml NaCl)

N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

		FFS μ val/l	TG mg%
1 h	$M_{\Delta} \pm S_M$ NaCl	-3 ± 69	-7 ± 10
	$M_{\Delta} \pm S_M$ Megaph.	18 ± 41	22 ± 17
	p_{Δ} - NaCl	N.S.	N.S.
2 h	$M_{\Delta} \pm S_M$ NaCl	13 ± 34	-10 ± 22
	$M_{\Delta} \pm S_M$ Megaph.	196 ± 63	23 ± 78
	p_{Δ} - NaCl	$< 0,05$	N.S.
6 h	$M_{\Delta} \pm S_M$ NaCl	-27 ± 24	9 ± 2
	$M_{\Delta} \pm S_M$ Megaph.	163 ± 67	48 ± 30
	p_{Δ} - NaCl	$< 0,05$	N.S.
24 h	$M_{\Delta} \pm S_M$ NaCl	-52 ± 78	-6 ± 31
	$M_{\Delta} \pm S_M$ Megaph.	156 ± 84	258 ± 119
	p_{Δ} - NaCl	N.S.	N.S.
48 h	$M_{\Delta} \pm S_M$ NaCl	23 ± 103	$-0,3 \pm 41$
	$M_{\Delta} \pm S_M$ Megaph.	238 ± 83	392 ± 120
	p_{Δ} - NaCl	N.S.	$< 0,05$

Daneben fällt auf, daß die alleinige Megaphenwirkung auf die Lipolyse zu höheren FFS-Werten führt als die in Kombination mit Endotoxin. Die TG dagegen zeigen in ihrem Verlauf über die Versuchszeit keine extremen Unterschiede.

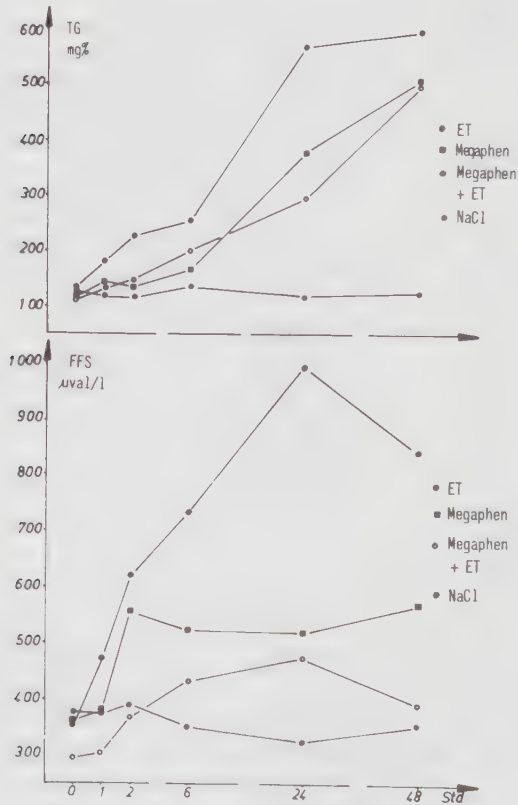


Abb. 5: Vergleich der FFS bzw. TG nach 15 γ /kg Endotoxin, nach 25 mg/kg Megaphen, nach Megaphen und Endotoxin und nach 5 ml NaCl

Die Blutfette der Tiere, die Endotoxin gespritzt bekommen haben, liegen während des ganzen Versuches oberhalb der der Megaphentiere, so daß hier eindeutig die stärkste Wirkung auf den Stoffwechsel festzustellen ist.

Der Hämatokritabfall ist aus den vorliegenden Ergebnissen zu einem gewissen Teil eindeutig als Folge der Blutabnahmen zu deuten. Jedoch muß der Unterschied zwischen den Kollektiven mit und ohne Endotoxin einer Wirkung des letzteren zugeschrieben werden und als ein Symptom des Krankheitsgeschehens nach ET-Verabreichung angesehen werden.

3.7. VII. Versuchsreihe: Neobridal und ET

Chlorpromazin ist kein spezifischer Brenzkatechinaminantagonist, sondern entfaltet auch Wirkung gegen Histamin und Serotonin. Um eine differenzierendere Beurteilung der Wirkung zu gewinnen und um eine Histamin- (Serotonin-) Beteiligung bei der Vermittlung der Endotoxinwirkung zu verifizieren, schlossen wir die folgenden Versuche zunächst mit dem spezifischen Antihistaminikum Mepyramin an.

3.7.1. Prinzip

Einer Gruppe von 17 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,4 kg wurde 5 Minuten vor der Gabe von 15 γ /kg KG Endotoxin Neobridal in der Dosierung von 100 γ /kg KG intravenös verabreicht. Die Blutabnahmen erfolgten zu den üblichen Zeitpunkten.

3.7.2. Ergebnisse

3.7.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität

Das Verhalten der Tiere war im Gegensatz zu den anderen Versuchen weniger beeinträchtigt. Vereinzelt zeigten Tiere schon nach einer, meist aber erst nach zwei Stunden die bekannten initialen Endotoxinfolgen wie Unruhe, Dyspnoe und Durchfall.

Im weiteren Verlauf machten die Kaninchen einen gedämpften bzw. sedierten Eindruck, der bis über die 24-Stunden-Kontrolle hinaus anhielt. Nach zwei Tagen verhielten sich die Tiere wieder mehr oder weniger normal.

Von den 17 Tieren starben jeweils eins bis 6 und bis 24 Stunden, während von den übrigen keins mehr starb, so daß mit einer Überlebensrate von 88,2% quoad vitam die besten Ergebnisse zu verzeichnen waren. Interessanterweise starb das erste Kaninchen wie einige ET-Tiere: zunächst zunehmende Unruhe, dann Tachypnoe, Streckkrampf und kurzer Schrei. Post mortem fand sich blutiger Schaum vor der Schnauze.

3.7.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund

Vereinzelte sah man ein leichtes Lungenödem und nur selten einige kleine Hämorrhagien oder kleine hämorrhagische Infarkte. Eine Dilatation des rechten Herzventrikels fand sich öfter. Das Kaninchen, das innerhalb von 6 Stunden starb, hatte eine mit Petechien überzogene Lunge.

Im ganzen war das Sektionsbild nicht so bunt wie bei den anderen Versuchsgruppen.

3.7.2.3. Stoffwechsel

Der Hämatokrit fiel ähnlich wie in den anderen Versuchen von 34 auf 23% ab und zeigte damit keinen abweichenden Verlauf.

Die FFS, die mit der Autobürette bestimmt wurden, gingen von einem höheren Niveau (525 μ val/l) aus, was wahrscheinlich methodisch zu erklären ist. Im weiteren Verlauf war jedoch ähnlich wie bei den mit Megaphen behandelten Tieren nur ein mäßiger Anstieg um etwa 150 μ val/l zu beobachten, wobei aber am zweiten Tag kein Rückgang zu verzeichnen war. Die TG zeigten nach 6 Stunden ebenfalls einen geringeren Anstieg. Die Konzentration der TG hielt sich etwa auf diesem Niveau bis zur 48-Stunden-Kontrolle. Die VFS wurden bei diesem Versuch nicht bestimmt (Abb 6; Tabelle G).

Tabelle G: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (M_{Δ}) und die Standardabweichungen beider Mittelwerte (S_M) von FFS, FG und TG nach 100 γ /kg Neobridal und 15 γ /kg Endotoxin.

p_{Δ} -ET = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber nichttherapierten ET-Tieren

N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

n = Anzahl der Tiere

		n	FFS μ val/l	n	FG mg%	n	TG mg%
0 h	M $\pm$ S_M	13	526 $\pm$ 57	8	0,97 $\pm$ 0,001	14	111 $\pm$ 11
1 h	M $\pm$ S_M	7	520 $\pm$ 66	4	2,12 $\pm$ 0,005	8	117 $\pm$ 10
	M_{Δ} $\pm$ S_M		-37 $\pm$ 65		1,13 $\pm$ 0,457		15 $\pm$ 9
	p_{Δ} - ET		< 0,05		N.S.		N.S.
2 h	M $\pm$ S_M	13	565 $\pm$ 46	8	2,35 $\pm$ 0,003	14	144 $\pm$ 13
	M_{Δ} $\pm$ S_M		39 $\pm$ 53		1,38 $\pm$ 0,389		34 $\pm$ 15
	p_{Δ} - ET		< 0,01		N.S.		< 0,02
6 h	M $\pm$ S_M	13	604 $\pm$ 53	6	1,33 $\pm$ 0,001	14	127 $\pm$ 17
	M_{Δ} $\pm$ S_M		142 $\pm$ 59		0,31 $\pm$ 0,157		16 $\pm$ 20
	p_{Δ} - ET		< 0,02		N.S.		< 0,01
24 h	M $\pm$ S_M	12	683 $\pm$ 98	7	1,96 $\pm$ 0,006	12	279 $\pm$ 46
	M_{Δ} $\pm$ S_M		181 $\pm$ 114		0,82 $\pm$ 0,319		168 $\pm$ 48
	p_{Δ} - ET		< 0,02		N.S.		< 0,01
48 h	M $\pm$ S_M	12	685 $\pm$ 99	7	1,64 $\pm$ 0,003	13	299 $\pm$ 62
	M_{Δ} $\pm$ S_M		145 $\pm$ 117		0,69 $\pm$ 0,528		191 $\pm$ 61
	p_{Δ} - ET		N.S.		N.S.		< 0,05

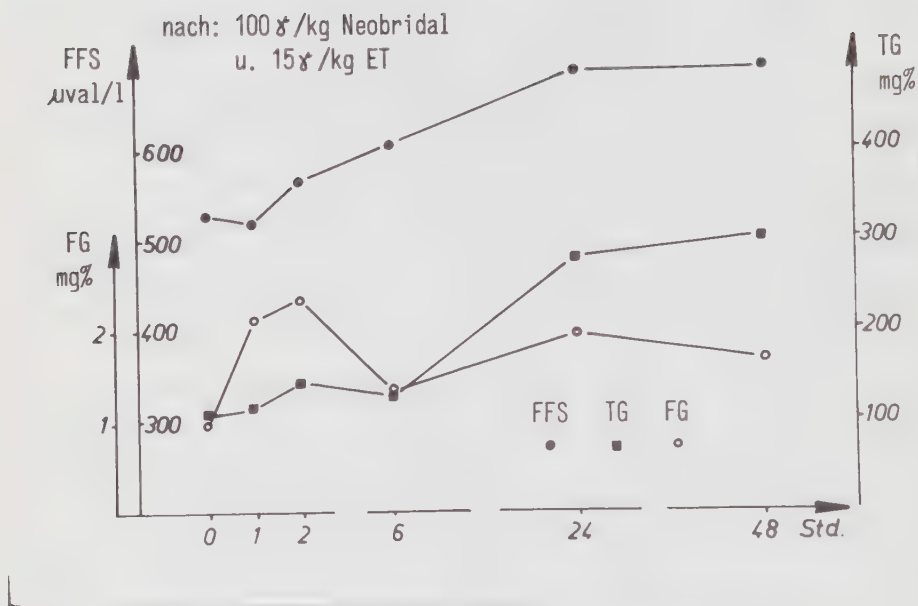


Abb. 6: FFS, FG und TG nach 100 γ /kg Neobridal und 15 γ /kg Endotoxin

Der Blutzucker verhielt sich ähnlich wie bei den ET-Tieren: Einem kurzfristigen Anstieg von 110 auf über 150 mg% während der ersten Stunde folgte eine langsame Normalisierung bis 24 Stunden und eine erneute Zunahme bis 125 mg% am zweiten Tag (Abb. 7; Tabelle H).

Tabelle H: Glukose (mg%) nach 100 γ /kg Neobridal und 15 γ /kg Endotoxin
 p_{Δ} -ET = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber nichttherapierten ET-Tieren
 N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h	48 h
M	112	153	144	126	104	126
$M \pm S_M$	-	34 ± 11	33 ± 8	12 ± 10	-8 ± 5	14 ± 4
p_{Δ} -ET	-	N.S.	N.S.	N.S.	< 0,05	< 0,05

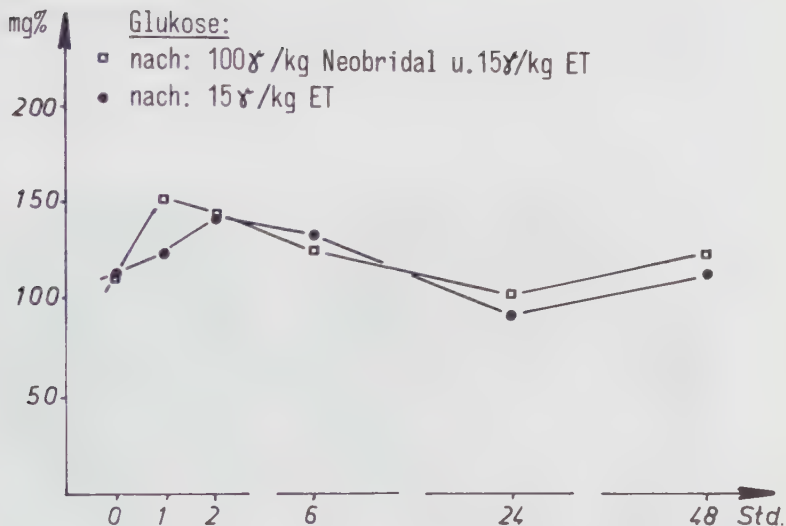


Abb. 7: Glukose nach 100 γ /kg Neobridal und 15 γ /kg Endotoxin bzw. nur nach 15 γ /kg Endotoxin

3.8. Zusätzliche Versuche mit Neobridal (VIII. Versuchsreihe)

3.8.1. Verlauf und Ergebnisse

Bei drei Tieren wurde nach der Prämedikation mit 100 γ /kg KG Neobridal eine weit höhere Dosis Endotoxin (50 γ /kg KG) als sonst verabreicht.

Zwei Kaninchen starben schon nach gut einer Stunde im akuten Schock mit Streckkrämpfen. Die Sektion zeigte die gewohnten Folgen nach Endotoxin: Der rechte Herzventrikel war stark erweitert, die Leber blutgestaut vergrößert und der Thymus von massiven Blutungen durchsetzt. - Ein Tier überlebte die ganze Versuchszeit von 48 Stunden, obgleich es einen schlechten AZ bot und sehr starken Durchfall hatte. Die Obduktion ergab ne-

ben den üblichen Hämorrhagien doppelseitige Nierenrindennekrosen (Abb. 8), d.h. daß bei diesem Kaninchen durch eine einzelne Endotoxininjektion ein generalisiertes SSP ausgelöst worden war.

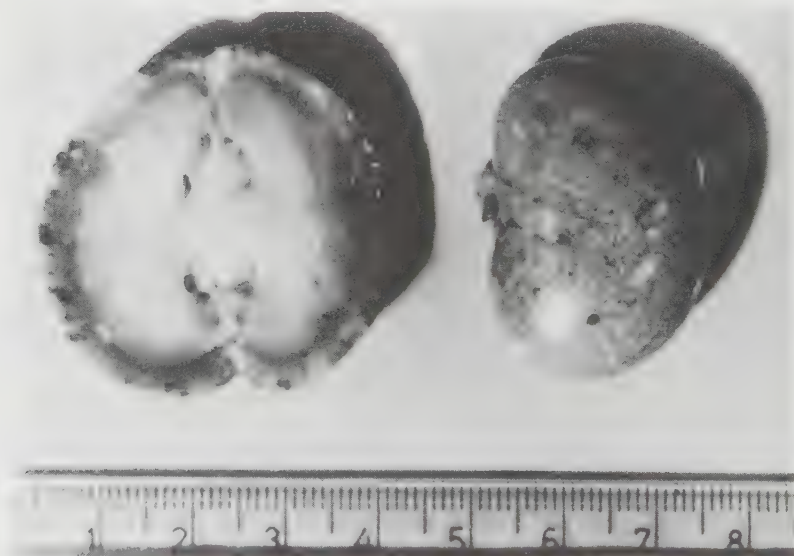


Abb. 8: SSP (Nierenrindennekrosen) nach 100 γ /kg Neobridal und 50 γ /kg Endotoxin. Tier Nr. 35

3.8.2. Zusammenfassung und Erörterung

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die endotoxininduzierte Lipolyse durch Neobridal, wenn nicht unterdrückt, so doch stark gebremst werden kann. Auch hier scheint vor allem ein dämpfender Effekt vorzuliegen, wobei die Tiere das eigentliche Schockgeschehen relativ gut vertragen, da die Todesrate mit nur 11,8% eindeutig niedriger ausfällt als ohne diese Behandlung. - Auf den Blutzucker scheint Neobridal keinen Einfluß zu nehmen.

Bezieht man die Zusatzversuche mit hohen ET-Dosen in diese Betrachtung mit ein, so verschlechtert sich offensichtlich der Neobridaleffekt. Die Sterbequote liegt extrem hoch, und beim einzigen überlebenden Kaninchen findet sich das klassische Bild des generalisierten SSP. Zwar ist hier die Auslösung dieses Krankheitsbildes nicht eindeutig zu klären, aber auch andere Untersucher fanden gelegentlich nach einer Endotoxindosis ein SSP, so daß man schließen kann, daß Neobridal beim schweren ET-Schock quoad vitam nur wenig wirksam ist.

3.9. IX. Versuchsreihe: Deseril und ET

Neben den Katecholaminen und Histamin wird auch dem Serotonin eine gewisse Bedeutung bei der Stimulation der Lipolyse zugeschrieben (130). Bei den folgenden Untersuchungen sollte dieser Frage mit einem Serotoninantagonisten nachgegangen werden. Im allgemeinen unterstellt man dem verwendeten Deseril vor allem einen Serotoninantagonismus in Bezug auf dessen Kreislaufwirkung, wobei zentrale und periphere Angriffspunkte diskutiert werden (94). Andererseits ist es eines der stärksten bekannten Gegenmittel, so daß wir von ihm - wenn überhaupt - einen Effekt erwarten dürfen.

3.9.1. Prinzip

Einem Kollektiv von 8 Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,0 kg im Mittel wurde 20 min vor der Endotoxininjektion ($15 \gamma/\text{kg}$) 1 mg/kg KG Deseril tiefintramuskulär gespritzt. Die Blutproben wurden im bekannten Turnus abgenommen, und Tötung und Sektion erfolgten ebenfalls in der üblichen Weise.

3.9.2. Ergebnisse

3.9.2.1. Allgemeines Verhalten der Versuchstiere und Letalität

Schon nach einer Stunde waren die Tiere ruhiger als sonst. Zeitweise trat leichte Dyspnoe auf. Dieses Erscheinungsbild boten die Tiere zum Teil bis zu 24 Stunden. Vereinzelt fand sich schon nach 6 Stunden Diarrhoe, doch in der Regel trat sie erst nach ca. 12 Stunden auf. Allerdings war der Durchfall nur sehr mäßig. Eine völlige Normalisierung mit Futteraufnahme war zwischen 24 und 48 Stunden zu beobachten.

Von den 8 Tieren starb jeweils eins bis 6, 24 und 48 Stunden, so daß 62,5% (5 von 8) den Versuch überlebten.

3.9.2.2. Makroskopischer Sektionsbefund

Bei der Sektion waren unterschiedliche Befunde zu erheben: Ein Tier war völlig unauffällig. Der Thymus zeigte viermal massive Blutungen, zweimal mit oberflächlichen Petechien. Die Hälfte der Kaninchen wies ebenfalls Blutungen in die Lunge auf, zum Teil verbunden mit einem leichten Ödem. Nur bei drei Tieren war der rechte Herzventrikel dilatiert, bei einem das ganze Herz hypertrophiert. Leber, Milz und Nieren waren gelegentlich blutgestaut. Bei zwei Kaninchen fiel ein kleiner Blutungsherd in den Nebennieren auf.

3.9.2.3. Stoffwechsel

Der Hämatokrit nach Deseril und Endotoxin fiel am stärksten bis auf 20 mg% ab.

Die Fettstoffwechselveränderungen bei der Behandlung des ET-Schocks mit Deseril zeigten ein interessantes Verhalten: Die FFS kletterten initial bis zwei Stunden von etwa 450 auf 530 μ val/l, und nach einem leichten Abfall bei 6 Stunden stiegen sie auf über 700 μ val/l und erreichten damit den höchsten Wert hinter den unbehandelten Endotoxintieren. Doch war der Unterschied noch immer signifikant gegenüber den ET-Tieren ($p < 0,02$), wie alle FFS-Werte während der ganzen Versuchs-

zeit. Am zweiten Tag erfolgte ein Abfall der FFS auf bzw. unter das Ausgangsniveau (Abb. 9; Tabelle J).

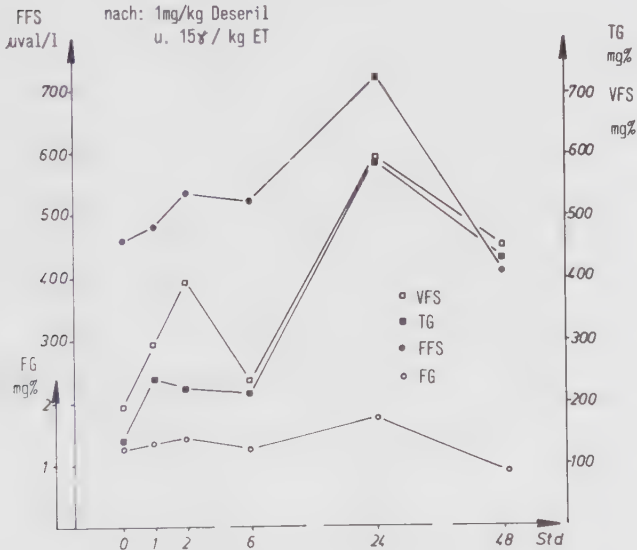


Abb. 9: FFS, FG, TG und VFS nach 1 mg/kg Deseril und 15 γ /kg ET

Im Gegensatz zu den FFS verhielten sich die Neutralfette nicht anders als bei dem unbehandelten Endotoxinkollektiv, abgesehen von einem den FFS entsprechenden Abfall der Werte am zweiten Tag. Alle Kontrollen waren zur Basisgruppe nicht signifikant verschieden. Die TG lagen mit fast 590 mg% sogar leicht über dem 24-Stunden-Wert der Vergleichsgruppe (Tabelle J).

Tabelle J: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (M_{Δ}) und die Standardabweichungen beider Mittelwerte (S_M) von FFS, FG, TG und VFS nach 1 mg/kg Deseril und 15 γ /kg Endotoxin.

p_{Δ} -ET = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber nichttherapierten ET-Tieren

N.S. = eine Signifikanz läßt sich nicht errechnen

n = Anzahl der Tiere

		n	FFS µval/l	n	FG mg%	n	TG mg%	n	VFS mg%
0 h	M $\pm$ S_M	8	457 $\pm$ 36	6	1,24 $\pm$ 0,001	3	138 $\pm$ 16	8	193 $\pm$ 24
1 h	M $\pm$ S_M	8	481 $\pm$ 27	6	1,34 $\pm$ 0,002	8	238 $\pm$ 51	8	295 $\pm$ 39
	$M_{\Delta} \pm S_M$		25 $\pm$ 38		-0,01 $\pm$ 0,309		101 $\pm$ 43		102 $\pm$ 40
	p_{Δ} - ET		< 0,05		N.S.		N.S.		N.S.
2 h	M $\pm$ S_M	8	535 $\pm$ 45	6	1,42 $\pm$ 0,002	8	223 $\pm$ 33	8	395 $\pm$ 74
	$M_{\Delta} \pm S_M$		80 $\pm$ 26		0,18 $\pm$ 0,228		85 $\pm$ 28		203 $\pm$ 76
	p_{Δ} - ET		< 0,01		< 0,001		N.S.		N.S.
6 h	M $\pm$ S_M	7	522 $\pm$ 30	6	1,24 $\pm$ 0,003	7	214 $\pm$ 25	7	235 $\pm$ 25
	$M_{\Delta} \pm S_M$		76 $\pm$ 82		0,002 $\pm$ 0,259		70 $\pm$ 33		47 $\pm$ 23
	p_{Δ} - ET		< 0,005		N.S.		N.S.		N.S.
24 h	M $\pm$ S_M	6	723 $\pm$ 43	5	1,74 $\pm$ 0,001	6	588 $\pm$ 95	6	596 $\pm$ 107
	$M_{\Delta} \pm S_M$		266 $\pm$ 58		0,50 $\pm$ 0,207		447 $\pm$ 91		417 $\pm$ 116
	p_{Δ} - ET		< 0,02		N.S.		N.S.		N.S.
48 h	M $\pm$ S_M	3	411 $\pm$ 24	3	0,91 $\pm$ 0,002	3	434 $\pm$ 92	3	453 $\pm$ 76
	$M_{\Delta} \pm S_M$		-14 $\pm$ 30		-0,39 $\pm$ 0,29		290 $\pm$ 109		279 $\pm$ 101
	p_{Δ} - ET		< 0,05		N.S.		N.S.		N.S.

3.9.3. Erörterung und Zusammenfassung

Das klinische Verhalten und die Sektionsbefunde lassen auf eine mäßig günstige Wirkung von Deseril auf den ET-Schock schließen. Die Überlebensstatistik schwächt dieses Urteil etwas ab: mit Deseril starben 3 von 8 Tieren, ohne Deseril 7 von 31, wenn auch mit 62,5% immerhin fast 10% weniger starben als bei der Megaphenbehandlung. Berücksichtigt man aber auch die Wirkung auf den Lipidstoffwechsel, so ist der Effekt der Deserilbehandlung ziemlich bedeutungslos:

Denn neben dem deutlichen Hämatokritabfall fällt das eigenartige Verhalten der Fettesäuremetaboliten auf und dabei vor allem das gleichzeitige Ansteigen von FFS und Neutralfetten im Blut, was sonst nur mit zeitlicher Verzögerung beobachtet wird. Es muß deshalb der Verdacht geäußert werden, daß Serotonin einen nur unwesentlichen Einfluß auf die Lipolyse hat und der bedingt positive Effekt des Antagonisten Deseril vornehmlich in seiner Kreislaufwirkung zu suchen ist.

3.10. Hämatokrit (HK)

Wir fanden in allen Versuchsreihen eine Abnahme des Hämatokrit mit unterschiedlicher Ausprägung, wobei interessanterweise die ET-Tiere der Basisgruppe nicht an der Spitze lagen, sondern eine mittlere Hämatokritabnahme aufwiesen. Die therapierten Tiere übertrafen diese Werte, während im NaCl-Versuch nur eine geringe Abnahme zu verzeichnen war.

In der Literatur wird der ET-Schock von der Mehrzahl der Autoren als ein hypovolämischer Schock hingestellt (19, 68). An anderer Stelle wird von einem normalen Hämatokrit berichtet (121).

Wie unsere Untersuchungen ergaben, ist unser Versuchsmodell grundsätzlich mit einem HK-Abfall verbunden (Abb. 10), der aber nicht allein durch die sechsmalige Blutabnahme bedingt sein kann. Zwar beobachtet man bei den Leerversuchen mit NaCl mit Entnahmen gleicher Blutvolumina ebenfalls eine Senkung

des Hämatokrit um 14% (von 34 auf 29%), doch der zelluläre Anteil des Blutes erfährt nach Endotoxin eine Herabsetzung um fast ein Drittel. Deshalb muß angenommen werden, daß der HK-Abfall ein Symptom im Rahmen des gesamten Schockgeschehens ist. Die mehr oder weniger deutlich verstärkte Abnahme der zellulären Bestandteile nach den Therapieversuchen zeigt, daß in dieser Hinsicht kein positiver Effekt mit den verwendeten Medikamenten zu erreichen ist.

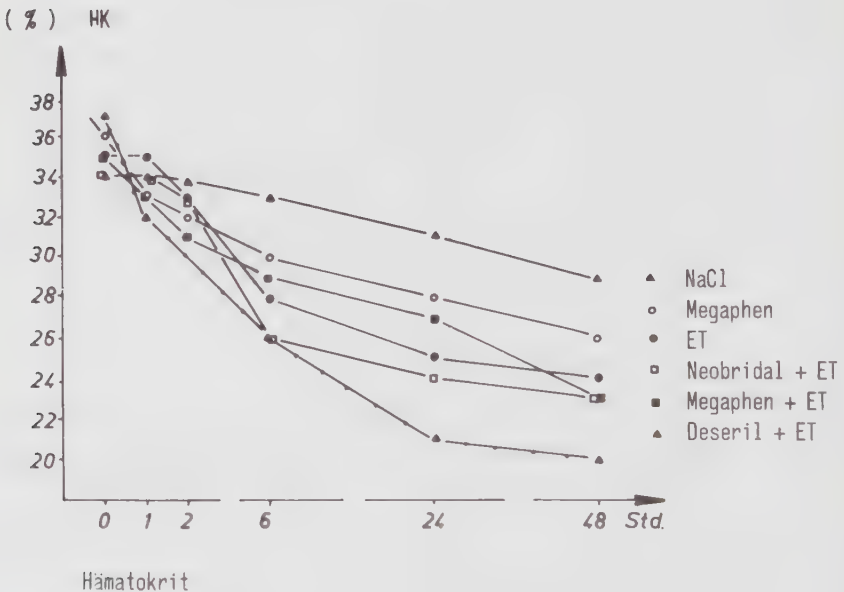


Abb. 10: Hämatokrit

4. Tabellen der Einzelwerte

In diesem Abschnitt sind sämtliche Laborwerte aller Versuchstiere aufgeführt. Je nach Fragestellung und Auswertung finden sich neben den Mittelwerten der Einzelwerte (M) bzw. der Anstiege (Δ) mit ihren Standardabweichungen ($\pm S_M$) und der Anzahl der Probanden (n), die mittels des STUDENT-Testes ermittelten p-Werte, die Auskunft geben über die Wahrscheinlichkeit der Abweichungen vom Ausgangswert (p-0-Wert) oder vom Vergleichswert (p-NaCl-Wert, p-ET-Wert). Nicht signifikante Unterschiede sind mit N.S. bezeichnet. "0" bedeutet den Ausgangs- oder Normalwert, während die Stundenangaben die Zeit nach der Endotoxin-, Megaphen- bzw. NaCl-Applikation nennen.

Die Ordnung der Tabellen erfolgte nach der Kennzeichnung der Ausgangstabellen im Abschnitt 3. (Versuche): A, B ..., dahinter ist die Versuchsreihe I, II ... vermerkt. In arabischen Ziffern erfolgt dann die Durchnummerierung. Es ergibt sich folgende Gliederung:

Versuch	Kenn- zeichng.	HK	FFS	FG	TG	VFS	Gluk
II. 15 γ /kg ET	A II	1	2	3	4	5	-
	B II	-	-	-	-	-	6
III. Megaphen u. 15 γ /kg ET	C III	7	8	9	10	11	-
V. Megaphen	D V	12	13	14	15	16	-
VI. NaCl	E VI	17	18	19	20	-	-
VII. Neobridal u. 15 γ /kg ET	G VII	21	22	23	24	-	-
	H VII	-	-	-	-	-	25
IX. Deseril u. 15 γ /kg ET	J IX	26	27	28	29	30	

Tabelle A II 1: Hämatokrit in % nach 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
5	37	38	35	28	-	28
7	38	41	40	34	32	29
11	33	38	33	24	24	21
14	30	32	29	22	16	11
15	35	35	35	30	28	25
19	39	-	39	33	29	31
21	38	-	35	27	23	22
23	37	-	42	34	28	27
25	35	-	38	30	26	25
29	37	-	35	30	24	24
47	35	34	33	29	24	23
50	36	37	32	28	27	-
53	30	30	23	-	-	-
56	34	33	33	26	26	25
58	35	33	32	26	27	26
67	35	36	30	26	24	21
68	31	32	30	28	24	22
69	28	29	28	24	20	20
M	35	35	33	28	25	24
$\pm s_M$	0,7	1,0	1,1	0,8	0,9	1,2
n	18	13	18	17	16	16

Tabelle A II 2: Freie Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{val/l}$ nach 15 $\gamma/\text{kg ET}$

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
1	240	263	23	461	221	618	378	645	405	-	-
29	510	-	-	1128	618	889	379	861	351	808	298
67	270	341	71	341	71	423	153	688	418	576	306
68	241	400	159	400	159	447	206	835	594	559	318
69	188	282	94	282	94	512	324	935	747	600	412
81	394	519	125	591	197	558	164	1170	776	900	506
82	374	493	119	493	119	591	217	591	217	683	309
83	512	591	79	558	46	657	145	591	79	493	-19
84	409	416	7	740	331	-	-	-	-	-	-
85	452	./.	./.	1068	616	1206	754	1342	890	494	42
86	384	658	274	726	342	1068	684	1480	1096	2440	2056
87	342	836	494	822	480	1274	932	-	-	-	-
88	239	376	137	445	206	547	308	1780	1541	-	-
M	350	471	144	620	269	733	387	993	647	839	470
$\pm S_M$	30	52	41	74	54	85	76	120	128	205	206
n	13	11		13		12		11		9	
p-O-Wert	./.	N.S.	./.	<0,005	./.	<0,001	./.	<0,001	./.	<0,05	./.

Tabelle A II 3: Freies Glycerin (FG) in mg% nach 15 g/kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
7	1,32	1,77	0,45	3,66	2,34	1,33	0,01	1,98	0,66	0,78	0,54
11	1,04	2,14	1,10	5,00	3,96	1,40	0,36	1,17	0,13	1,55	0,51
17	1,00	0,14	-0,86	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
47	0,57	0,45	-0,12	1,47	0,90	0,94	0,37	0,49	-0,08	0,54	0,07
53	0,84	1,49	0,65	3,30	2,46	-	-	-	-	-	-
56	0,57	0,70	0,13	0,63	0,06	1,12	0,55	0,71	0,14	0,56	-0,01
58	1,34	0,53	-0,81	0,78	-0,56	0,81	-0,53	0,74	-0,60	0,53	-0,81
67	0,98	0,95	-0,03	0,98	0,0	1,38	0,40	1,02	0,04	0,99	0,01
69	0,88	0,84	-0,04	0,84	-0,04	1,44	0,56	1,62	0,74	0,86	-0,02
89	0,98	1,40	0,42	3,63	2,65	1,40	0,42	3,29	2,31	./.	./.
90	1,26	2,37	1,11	4,16	2,90	2,51	1,25	1,19	-0,07	1,05	-0,21
M	0,98	1,16	0,18	2,45	1,48	1,37	0,38	1,36	0,36	0,87	-0,13
$\pm S_M$	0,008	0,219	0,183	0,525	0,446	0,161	0,158	0,286	0,277	0,118	0,142
n	11	11	11	10	10	9	9	9	9	8	8
p-0-Wert	./.	N.S.	./.	<0,02	./.	<0,05	./.	N.S.	./.	N.S.	./.

Tabelle A II 4: Triglyceride (TG) in mg% nach 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
7	83	147	64	151	68	142	59	239	156	686	603
14	88	176	88	220	132	./.	./.	250	162	603	515
15	233	./.	./.	254	21	249	16	1220	987	1259	1026
21	210	./.	./.	371	161	335	125	430	220	281	71
25	101	./.	./.	194	93	./.	./.	378	277	333	232
47	213	222	9	./.	./.	334	121	565	352	446	233
50	195	166	-29	179	-16	212	17	1171	976	1280	1085
58	100	136	36	147	47	132	32	289	189	312	212
67	85	./.	./.	./.	./.	175	90	296	211	336	251
68	147	291	144	264	117	255	108	483	336	528	381
69	116	260	144	331	215	384	268	927	811	441	325
82	112	133	21	200	88	371	259	469	357	-	-
89	66	96	30	191	125	194	128	274	208	./.	./.
90	124	169	45	186	62	./.	./.	620	496	578	454
92	155	175	20	232	77	253	98	855	700	./.	./.
M	135	179	52	225	92	253	110	564	429	590	449
$\pm S_M$	14	17	16	18	16	25	24	91	76	99	92
n	15	11		13		12		15		12	
p-O-Wert	./.	N.S.	./.	<0,001	./.	<0,001	./.	<0,001	./.	<0,001	./.

Tabelle A II 5: Veresterte Fettsäuren (VFS) in mg% nach 15 γ/kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
50	195	263	68	322	127	354	159	968	773	1103	908
58	118	195	77	186	68	./.	./.	416	298	407	289
67	127	272	145	343	216	356	229	459	332	686	559
68	168	359	191	318	150	343	175	579	411	590	422
81	215	251	36	322	107	257	42	481	266	692	477
83	118	192	74	221	103	183	65	260	142	319	201
84	198	207	9	510	312	-	-	-	-	-	-
85	133	218	85	301	108	221	168	537	404	797	664
86	142	233	91	254	112	139	-3	310	168	858	716
88	145	357	212	389	244	472	327	988	843	1682	1537
M	156	255	99	317	161	291	135	555	404	793	641
±S _M	11	19	21	29	24	39	38	87	82	136	133
n	10	10		10		8		9		9	
p-0-Wert	./.	<0,001	./.	<0,001	./.	<0,01	./.	<0,001	./.	<0,001	./.

Tabelle B II 6: Blutzucker in mg% nach 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
5	116	105	-11	116	0	114	-2	98	-18	97	-19
7	107	138	31	156	49	129	22	101	-6	111	4
11	133	125	-8	145	12	125	-8	101	-32	103	-30
14	116	114	-2	214	98	145	29	89	-27	117	1
15	120	140	20	139	19	105	-15	87	-33	125	5
19	117	-	-	127	10	236	119	104	-13	102	-15
21	117	-	-	144	27	133	16	89	-28	122	5
23	94	-	-	127	33	93	-1	73	-21	107	13
25	113	-	-	167	54	151	38	91	-22	132	19
29	105	-	-	100	-5	101	-4	94	-11	116	11
M	114	124	6	144	30	133	19	93	-21	113	-1
$\pm S_M$			8		10		12		3		5
n	10	5		10		10		10		10	

Tabelle C III 7: Hämatokrit in % nach 25 mg/kg Megaphen/12h und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
9	32	35	35	31	27	27
17	19	19	18	16	-	-
48	32	30	29	28	25	-
51	33	29	29	28	25	20
54	35	36	28	24	21	20
57	38	33	30	31	-	-
59	34	33	33	30	-	-
60	42	38	29	28	28	20
62	34	31	29	27	24	-
63	35	-	32	31	-	-
64	40	33	33	32	31	22
65	36	35	36	33	29	21
66	39	40	40	35	-	-
70	35	34	32	29	30	-
71	38	34	32	31	30	28
M	35	33	31	29	27	23
$\pm S_M$	1,4	1,3	1,2	1,3	1,0	1,3
n	15	14	15	15	10	7

Tabelle C III 8: Freie Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{val/l}$ nach 25 mg/kg Megaphen/12h und 15 $\mu\text{g/kg}$ ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
48	290	245	-45	380	90	875	585	350	60	-	-
51	250	240	-10	345	95	820	570	555	305	335	85
54	255	240	-15	265	10	279	24	397	142	196	-59
57	397	412	15	451	54	284	-113	-	-	-	-
59	402	323	-79	426	24	211	-191	-	-	-	-
62	332	470	138	324	-8	227	-105	235	-97	-	-
63	158	./.	./.	388	230	168	10	-	-	-	-
64	303	227	-76	312	9	526	223	552	249	326	23
65	271	218	-53	494	223	462	191	400	129	291	20
66	185	144	-41	97	-88	153	-32	-	-	-	-
70	400	512	112	541	141	629	229	717	317	-	-
71	270	300	30	365	95	523	253	576	306	800	530
M	293	303	-2	366	73	430	137	473	176	390	120
$\pm S_M$	23	35	22	33	27	72	73	54	52	106	105
n	12	11		12		12		8		5	
p-ET-Wert	./.	./.	<0,01	./.	<0,005	./.	<0,05	./.	<0,005	./.	N.S.

Tabelle C III 9: Freies Glycerin (FG) in mg% nach 25 mg/kg Mesaphen/12h und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
48	1,05	0,98	-0,05	1,12	0,09	1,40	0,37	0,94	-0,09	./.	./.
51	1,06	1,79	0,73	3,20	2,14	2,51	1,45	1,77	0,71	2,20	1,14
54	0,18	0,91	0,73	1,12	0,94	1,13	0,95	0,75	0,57	0,39	0,21
57	0,53	0,78	0,25	1,12	0,59	0,77	0,24	-	-	-	-
59	1,09	./.	./.	0,28	-0,81	1,23	0,14	-	-	-	-
60	0,56	0,73	0,17	1,05	0,49	0,67	0,11	0,56	0,00	0,29	-0,27
64	1,24	1,28	0,04	3,47	2,23	2,18	0,94	0,14	-1,10	0,25	-0,99
65	1,37	0,96	-0,41	1,53	0,16	0,57	-0,80	0,17	-1,20	0,24	-1,13
66	0,63	0,86	0,23	1,12	0,49	0,38	-0,25	-	-	-	-
70	1,41	1,65	0,24	1,35	-0,06	1,65	0,24	2,22	0,81	-	-
71	1,12	0,91	-0,21	1,37	0,25	1,70	0,58	2,04	0,92	2,57	1,45
M	0,93	1,09	0,17	1,52	0,59	1,29	0,36	1,07	0,08	0,99	0,07
$\pm S_M$	0,001	0,001	0,556	0,003	0,272	0,002	0,185	0,003	0,297	0,004	0,438
n	11	10		11		11		8		6	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle C III 10: Triglyceride (TG) in mg% nach 25 mg/kg Megaphen/12h und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
9	78	76	-2	103	25	128	50	143	65	854	776
51	178	211	33	228	50	296	118	255	77	556	378
54	110	161	51	106	-4	85	-25	153	43	100	-10
57	174	125	-49	151	-23	143	-31	-	-	-	-
59	152	./.	./.	144	-8	196	44	-	-	-	-
63	73	./.	./.	155	82	215	142	-	-	-	-
64	67	129	62	110	43	269	202	568	501	-	-
65	98	147	49	129	31	270	172	394	296	-	-
66	92	112	20	131	39	175	83	-	-	-	-
70	122	97	-25	181	59	240	118	-	-	-	-
71	83	106	23	173	90	174	91	244	161	473	390
M	112	129	18	147	35	199	88	293	191	496	384
$\bar{x}_{SM}$	12	13	12	11	11	20	22	66	73	155	161
n	11	9		11	11	11		6		4	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	< 0,01	./.	N.S.	./.	< 0,05	./.	< 0,0005

Tabelle C III 11: Veresterte Fettsäuren (VFS) in mg/kg nach 25 mg/kg Megaphen und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
54	159	174	15	159	0	159	0	174	15	162	3
57	239	260	21	254	15	271	32	-	-	-	-
59	263	227	-36	239	-24	144	-119	-	-	-	-
60	189	316	127	330	141	301	112	360	171	366	177
62	186	322	136	336	150	363	177	328	142	-	-
64	171	245	74	239	68	434	263	714	543	./.	./.
65	207	242	35	283	76	375	168	392	185	853	646
66	207	289	82	221	14	227	20	-	-	-	-
70	98	163	65	154	56	295	197	681	583	-	-
71	150	186	36	209	59	148	-2	478	328	568	418
M	187	242	56	242	56	272	85	447	281	487	311
$\pm S_M$	15	18	17	27	18	32	37	73	81	147	140
n	10	10		10		10		7		4	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	<0,005	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle D V 12: Hämatokrit in % nach 25 mg/kg Megaphen/12h

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
10	34	32	32	32	31	29
18	38	37	36	28	26	24
49	35	34	32	30	27	-
52	36	31	29	27	25	22
55	34	32	31	31	30	30
61	36	34	33	33	27	26
M	36	33	32	30	28	26
$\pm s_M$	0,7	0,9	0,9	0,9	1,1	1,5
n	6	6	6	6	6	5

Tabelle D V 13: Freie Fettsäuren (FFS) in Aual/l nach 25 mg/kg Megaphen/12h

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
10	500	455	-45	648	148	529	29	279	-221	523	23
49	515	420	-95	695	180	980	465	805	290	-	-
52	450	630	180	720	270	630	180	785	335	600	150
55	127	206	79	500	373	250	123	201	74	573	446
61	299	260	-39	225	-74	314	15	554	255	451	152
72	270	300	30	547	277	435	165	476	206	688	418
M	360	379	18	556	196	523	163	517	156	567	238
$\pm S_M$	63	64	41	75	63	107	67	102	84	40	83
n	6	6		6		6		6		5	
p-O-Wert	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	<0,025	./.
p-NaCl-Wert	./.	./.	N.S.	./.	<0,05	./.	<0,05	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle D V 14: Freies Glycerin (FG) in mg% nach
25 mg/kg Megaphen/12h

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
10	1,26	1,77	2,05	2,07	-	0,78
49	1,14	1,56	2,05	2,26	1,79	-
52	1,02	1,54	2,08	1,73	1,65	1,26
55	0,67	0,84	1,44	1,28	1,37	1,40
61	1,02	0,98	1,06	0,95	0,73	-
M	1,02	1,34	1,74	1,66	1,39	1,15
$\pm s_M$	0,178	0,181	0,207	0,243	0,169	0,188
n	5	5	5	5	4	3
p-O-Wert	./.	N.S.	< 0,05	N.S.	N.S.	N.S.

Tabelle D V 15: Triglyceride (TG) in mg/kg Megaphen/12h

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
10	69	83	14	44	-25	55	-14	251	182	296	227
49	142	192	50	248	106	286	144	854	712	-	-
52	133	178	45	180	47	164	31	267	134	720	587
55	103	-	-	80	-23	97	-6	123	20	248	145
72	139	116	-23	147	8	228	89	379	240	747	608
M	117	142	22	140	23	166	48	375	258	503	392
$\pm S_M$	14	26	17	36	78	42	30	127	119	128	120
n	5	4		5		5		5		4	
p-O-Wert	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	<0,025	./.
p-NaCl-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	<0,05

Tabelle D V 16: Veresterte Fettsäuren (VFS) in mg% nach
25 mg/kg Megaphen/12h

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
49	221	313	451	413	918	-
52	289	307	301	292	475	1074
61	351	384	328	257	375	304
72	127	79	177	132	204	529
M	247	271	314	274	493	635
$\pm S_M$	48	66	56	58	152	229
n	4	4	4	4	4	3
p-0-Wert	./.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Tabelle E VI 17: Hämatokrit in % nach 5 ml physiol. NaCl

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
94	35	-	35	36	33	31
95	35	-	36	35	35	32
96	32	-	31	30	28	28
97	34	-	33	31	30	24
M	34	-	34	33	32	29
$\pm s_M$	0,7	-	1,1	1,5	1,6	1,8
n	4	-	4	4	4	4

Tabelle E VI 18: Freie Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{val/l}$ nach 5 ml physiol. NaCl

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
34	340	474	134	350	10	358	18	407	67	507	167
36	425	353	-72	381	-44	360	-65	227	-198	239	-186
38	365	293	-72	438	73	332	-33	340	-25	314	-51
M	376	373	-3	389	13	350	-27	324	-52	353	-23
$\pm S_M$			69		34		24		77		103
n	3	3		3		3		3		3	

Tabelle E VI 19: Freies Glycerin (FG) in mg% nach
5 ml physiol. NaCl

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
34	0,58	0,95	0,78	0,81	1,17	1,12
36	0,47	0,67	0,51	0,43	0,42	0,42
38	0,47	0,42	0,35	0,43	0,43	0,53
M	0,51	0,68	0,55	0,56	0,67	0,69
$\pm S_M$	0,0004	0,001	0,001	0,001	0,002	0,002
n	3	3	3	3	3	3
p-O-Wert	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Tabelle E VI 20: Triglyceride (TG) in mg% nach 5 ml physiol. NaCl

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
34	79	62	-17	60	-19	85	6	86	7	44	-35
36	136	148	12	168	32	148	12	176	40	218	82
38	163	146	-17	121	-42	173	10	97	-66	115	-48
M	126	118	-7	116	-10	135	9	119	-6	125	-0,3
$\pm S_M$			10		22		2		31		41
n	3	3		3		3		3		3	

Tabelle G VII 21: Hämatokrit in % nach 100 g/kg Neobridal
und 15 g/kg ET

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
2	30	32	27	24	-	-
3	26	28	24	20	17	25
4	35	34	30	28	24	25
6	39	38	35	30	27	32
8	35	34	37	28	26	24
12	-	33	29	20	18	16
13	34	34	34	28	22	19
16	38	36	36	-	-	-
20	34	-	30	-	25	28
22	33	-	28	25	24	22
24	39	-	40	33	28	25
26	37	-	39	35	31	25
27	31	-	33	25	23	17
28	32	-	34	25	23	21
30	39	-	36	28	24	23
45	31	34	33	25	24	22
46	38	33	34	27	25	21
M	34	34	33	26	24	23
$\pm s_M$	1,0	0,8	1,1	1,1	0,9	1,1
n	16	10	17	15	15	15

Tabelle G VII 22: Freie Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{val/l}$ nach 100 $\mu\text{g/kg}$ Neobridal und 15 $\mu\text{g/kg}$ ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
2	361	-	-	555	194	610	249	-	-	-	-
3	222	444	222	333	111	333	111	277	55	222	0
4	305	305	0	416	111	944	639	694	389	222	-83
6	692	435	-257	589	-103	615	-77	282	-410	256	-436
8	747	631	-116	500	-247	333	414	753	6	797	50
13	831	603	-228	683	-148	653	-178	608	223	689	-142
20	778	-	-	843	65	742	-36	487	-291	882	104
22	490	-	-	555	65	549	59	1467	977	1603	1113
27	434	-	-	522	88	687	253	404	-30	1103	669
28	492	-	-	909	417	590	98	482	-10	528	36
30	414	-	-	396	-18	547	133	1002	588	750	336
45	345	386	41	568	223	369	24	937	592	475	130
46	729	807	78	481	-248	884	155	809	80	693	-36
M	526	516	-37	365	39	604	142	684	181	685	145
$\pm S_M$	57	66	65	46	53	53	59	98	114	99	117
n	13	7		13		13		12		12	
p-ET-Wert	./.	./.	<0,05	./.	<0,01	./.	<0,02	./.	<0,02	./.	N.S.

Tabelle G VII 23: Freies Glycerin (FG) in mg% nach 100 g/kg Neobridal und 15 g/kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
2	1,07	3,71	2,64	4,39	3,32	0,14	-0,93	-	-	-	-
4	0,79	1,60	0,81	0,61	-0,18	2,17	1,38	1,82	1,03	0,69	-0,10
13	1,42	1,39	-0,03	2,05	0,63	2,17	0,75	0,96	-0,46	1,15	-0,27
22	1,21	-	-	3,62	2,41	1,64	0,43	4,95	3,74	3,00	1,79
27	0,64	-	-	2,47	1,83	-	-	1,06	0,42	2,65	2,01
28	1,00	-	-	2,12	1,12	0,93	-0,07	0,77	-0,23	0,88	-0,12
30	0,94	-	-	1,81	0,87	-	-	0,36	-0,58	1,37	0,43
45	0,67	1,76	1,09	1,73	1,06	0,94	0,27	2,50	1,83	1,76	1,09
M	0,97	2,12	1,13	2,35	1,38	1,33	0,31	1,96	0,82	1,64	0,69
$\pm S_M$	0,001	0,005	0,457	0,003	0,389	0,001	0,517	0,006	0,319	0,003	0,528
n	8	4		8		6		7		7	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle G VII 24: Triglyceride (TG) in mg% nach 100 γ /kg Neobridal und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
2	140	151	11	149	9	226	86	-	-	-	-
3	69	97	28	154	85	76	7	69	0	87	18
4	80	97	17	262	182	184	104	195	115	70	-10
6	91	127	36	103	12	67	-24	156	65	148	57
8	120	80	-40	123	3	84	-36	354	234	763	643
13	69	96	27	76	7	75	6	-	-	211	142
20	215	-	-	165	-50	80	-135	170	-45	221	6
24	93	-	-	105	12	169	76	466	373	267	174
26	118	-	-	221	103	245	127	604	486	561	443
27	137	-	-	148	11	132	-5	150	13	219	82
28	98	-	-	138	40	61	-37	212	114	185	87
30	78	-	-	82	4	83	5	241	163	151	73
45	141	158	17	151	10	93	-48	264	123	324	183
46	98	129	31	144	46	202	104	467	369	678	580
M	111	117	15	144	34	127	16	279	168	299	191
$\pm S_M$	11	10	9	13	15	17	20	46	48	62	61
n	14	8		14		14		12		13	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	<0,02	./.	<0,01	./.	<0,01	./.	<0,05

Tabelle G VII 25: Blutzucker in mg% nach 100g/kg Neobridal und 15g/kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
2	143	197	54	223	80	63	-80	-	-	-	-
3	134	179	45	170	36	161	27	141	7	134	0
4	152	179	27	179	27	134	-18	150	-2	161	9
6	102	127	25	122	20	120	18	106	4	107	5
8	97	189	92	198	101	181	84	77	-20	114	17
12	118	114	-4	164	46	135	17	89	-29	148	30
13	111	109	-2	120	9	88	-23	83	-28	125	14
16	92	126	34	134	42	-	-	-	-	-	-
20	120	-	-	110	-10	181	61	106	-14	113	-7
22	104	-	-	124	20	114	10	98	-6	122	18
24	80	-	-	130	50	107	27	110	30	118	38
26	123	-	-	145	22	150	27	107	-16	121	-2
27	93	-	-	105	12	92	-1	85	-8	116	23
28	98	-	-	125	27	98	0	113	15	125	27
30	119	-	-	117	-2	133	14	86	-33	128	9
M	112	153	34	144	33	126	12	104	-8	126	14
±SM			11		8		10		5		4
n	15	8		15		14		13		13	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	<0,05	./.	<0,05

Tabelle J IX 26: Hämatokrit in % nach 1 mg/kg Deseril
und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	2h	6h	24h	48h
73	37	33	34	27	20	23
74	34	29	32	28	21	-
75	35	35	38	-	-	-
76	38	33	31	25	21	19
77	37	32	30	27	25	-
78	35	31	29	21	19	-
79	37	31	30	26	19	17
80	40	35	37	31	-	-
M	37	32	33	26	21	20
$\pm S_M$	0,7	0,7	1,2	1,2	0,9	1,8
n	8	8	8	7	6	3

Tabelle J IX 27: Freie Fettsäuren (FFS) in $\mu\text{val/l}$ nach 1 mg/kg Deseril und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
73	515	529	14	630	115	522	7	718	203	442	-73
74	613	558	-73	732	101	595	-36	783	152	-	-
75	529	450	-79	573	44	-	-	-	-	-	-
76	406	558	152	602	196	457	51	645	239	428	22
77	341	515	174	384	43	529	188	891	550	-	-
78	493	406	-87	464	-29	609	116	711	218	-	-
79	355	341	-14	363	8	384	29	587	232	363	8
80	384	493	109	529	145	558	174	-	-	-	-
M	457	481	25	535	78	522	76	723	266	411	-14
$\pm S_M$	36	27	38	45	26	30	32	43	58	24	30
n	8	8		8		7		6		3	
p-ET-Wert	./.	./.	<0,05	./.	<0,01	./.	<0,005	./.	<0,02	./.	<0,05

Tabelle J IX 28: Freies Glycerin (FG) in mg% nach 1 mg/kg Deseril und 15 g/kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
73	1,42	1,65	0,23	1,52	0,10	2,02	0,60	1,53	0,11	0,59	-0,83
74	1,20	1,07	-0,13	1,73	0,53	0,50	-0,70	-	-	-	-
76	0,98	1,76	0,78	1,63	0,65	1,02	0,04	2,13	1,15	1,14	0,16
77	1,14	1,81	0,67	1,09	-0,05	1,34	0,20	1,73	0,59	-	-
78	1,19	1,53	-0,34	1,83	0,64	1,86	0,67	1,84	0,65	-	-
79	1,49	0,22	-1,27	0,70	-0,79	0,67	-0,82	1,49	0,00	1,00	-0,49
M	1,24	1,34	-0,01	1,42	0,18	1,24	0,002	1,74	0,50	0,91	-0,39
$\pm S_M$			0,309		0,228		0,259		0,207		0,290
n	6	6		6		6		5		3	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	<0,001	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle J IX 29: Triglycoeride (TG) in mg% nach 1 mg/kg Deseril und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
73	158	182	24	189	31	141	-17	919	761	390	232
74	215	570	355	402	187	220	5	784	569	-	-
75	93	121	28	175	82	-	-	-	-	-	-
76	109	277	168	324	215	118	9	498	389	611	502
77	123	124	1	127	4	234	111	436	313	-	-
78	73	225	152	171	98	314	241	604	531	-	-
79	163	220	57	178	15	242	79	284	121	300	137
80	166	188	22	215	49	227	61	-	-	-	-
M	138	238	101	223	85	214	70	588	447	434	290
$\pm S_M$	16	51	43	33	28	25	33	95	91	92	109
n	8	8		8		7		6		3	
p $\pm$ ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

Tabelle J IX 30: Veresterte Fettsäuren (VFS) in mg% nach 1 mg/kg Deseril und 15 γ /kg ET

Tier Nr.	0	1h	Δ	2h	Δ	6h	Δ	24h	Δ	48h	Δ
73	130	255	125	428	298	158	28	975	845	603	473
74	203	560	357	888	685	335	132	836	633	-	-
75	228	213	-15	245	17	-	-	-	-	-	-
76	168	268	100	363	195	178	10	575	407	400	232
77	213	260	47	238	25	180	-33	313	100	-	-
78	138	245	107	300	162	258	120	505	367	-	-
79	223	288	65	313	90	235	12	370	147	355	132
80	240	268	28	388	148	300	60	-	-	-	-
M	193	295	102	395	203	235	47	596	417	453	279
$\pm S_M$			40		76		23		116		101
n	8	8		8		7		6		3	
p-ET-Wert	./.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.	./.	N.S.

5. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß mit einer geringen Dosis von 15 γ /kg eines hochtoxischen Endotoxins Veränderungen zahlreicher biologischer Größen auszulösen sind. Wie das typische Verhalten der Tiere - Unruhe und Dyspnoe, Futterkarenz, Diarrhoe und Reaktionsschwäche - und die Todesrate von 22,5% dokumentieren, stellt die zugrunde gelegte Versuchsanordnung einen gefährlichen Eingriff in die Funktionen der Tiere dar. Unterstrichen wird dieser Befund durch die Stoffwechselakzeleration im Sinne einer Sympathikusaktivierung: Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) bis 24 Stunden nach Endotoxin auf annähernd den dreifachen Ausgangswert und nachfolgend eine zeitlich verzögerte Zunahme der Lipoproteidwerte im Blut auf das Vierfache.

Die Lipolyse im Rahmen des ET-Schocks kann nicht als eine Randerscheinung abgetan werden, wenn man sich vergegenwärtigt, daß mit dem Schockgeschehen erhöhte Anforderungen an den Gesamtorganismus gestellt werden und eine Aktivierung des gesamten Stoffwechsels vorliegt, wie die ebenfalls erhöhten Blutzuckerwerte andeuten. Dabei dienen die unveresterten Fettsäuren als Energielieferanten im Rahmen des allgemeinen Katabolismus, denn sie können von den meisten Organen, abgesehen vom Gehirn, als Energiequelle benutzt werden.

Zwar stellt BOGDONOFF (12) die Lipolyse bloß als einen Begleitprozeß der Glykogenolyse als Teilantwort des Körpers auf eine "arousel reaction" hin, und grundsätzlich sollte man auch nicht die Bedeutung der FFS im akuten Stoffwechselbedarf überbewerten; jedoch läßt sich nicht übersehen, daß die FFS bei einer biologischen Halbwertszeit im Blut von 2-3 Minuten (72) einen erhöhten Energiebedarf decken können, vor allem deshalb, weil die Vorräte des Organismus an Kohlenhydraten (Leber- und Muskelglykogen) weitaus kleiner sind als die Vorräte an Fett (Depotfett).

Andererseits muß man die schädlichen Effekte einer Hyperlipidämie berücksichtigen. So ist von verschiedenen Autoren auf die prokoagulatorische Wirkung vor allem der langkettigen gesättigten FFS hingewiesen worden (20, 49, 50, 93), die zur Gerinnungsaktivierung durch/nach ET beitragen können.

Die Veränderungen des Fettstoffwechsels nach Endotoxin, wie sie die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, bestätigen die Befunde anderer Untersucher. In den meisten Veröffentlichungen wird das Verhalten der Serumlipide beim SSP nach zweimaliger Endotoxingabe beschrieben (47, 59), aber auch schon nach der ersten Verabreichung des Bakteriengiftes sind die charakteristischen Konzentrationsänderungen der Fettmetaboliten im Blut zu verzeichnen (54, 73). Der Anstieg der FFS im Plasma bis fast auf das Dreifache des Ausgangswertes innerhalb 24 Stunden muß als Lipolyse gewertet werden, zumal zeitlich korreliert eine Zunahme des freien Glycerins im Blut zu registrieren ist. Ferner fand KOVÁTS nach Endotoxin eine Abnahme des Depotfetts im großen Netz (59).

Hat nun das Endotoxin eine direkte fettmobilisierende Wirkung oder wird dieser Effekt über vermittelnde Agenzien bzw. durch die Beeinflussung von Regulationsmechanismen des Fettgewebes ausgelöst? Die vorliegenden Untersuchungen weisen auf die Bedeutung von Mediatoren hin. Im Hinblick auf die Gefäßwirkung und das Kreislaufgeschehen nach ET sind von anderer Seite zahlreiche Befunde erhoben worden, die ebenfalls für eine Beteiligung von Mediatoren sprechen.

ZWEIFACH (135) nennt in einem Katalog von vasoaktiven Substanzen, die in den Schockmechanismus nach ET verwickelt sein können, an erster Stelle die Amine: Histamin, Serotonin und Adrenalin. Wie auch andere Autoren zeigen konnten, kommt vor allem den biogenen Aminen eine tragende Rolle in der Vermittlung der Endotoxinwirkung zu (65, 115, 116, 120, 3, 4). - Nach der intravenösen Gabe von Histamin (40, 80) läßt sich ein ähnlicher vasokonstriktorischer Effekt verzeichnen wie nach Endotoxin (24, 108). Direkte Messungen des Histamingehaltes im Blut nach

Endotoxinverabreichung erbrachten erhöhte Konzentrationen (108), wobei VICK (119) annimmt, daß die Freisetzung durch einen hitzelabilen Faktor im Blut und Endotoxin bewirkt wird.

Anfang des Jahrhunderts beschrieb BRODY (13) die Anwesenheit einer vasoaktiven Substanz im Blut, die später von RAPPORT et al. (95) als 5-Hydroxitryptamin identifiziert wurde. Die Wirkung des Serotonins auf den Kreislauf ist nicht eindeutig und hängt vom neurogenen Gefäßtonus ab (8). Im Hinblick auf den Endotoxinschock wird von LILLEHEI (75) eine Abnahme des Serotoningehaltes im Blut postuliert, nach Substitution von 5-Hydroxitryptamin fand er eine Verstärkung der Endotoxinwirkung. An anderer Stelle (78) vermutet LILLEHEI aber auch eine vermittelnde Wirkung des Serotonins, so wie es ebenfalls LASCH (68), MARTIN (79), SPINK (107) und TSAGARIS (115, 116) angeben. Die Liberation von Serotonin und Histamin soll vor allem aus den Gewebsmastzellen und zerfallenden Thrombozyten wie Leukozyten erfolgen (8).

Die Katecholamine spielen eine entscheidende Rolle bei den Veränderungen des Gefäßsystems nach Endotoxin. Zwar vermutet SPINK (107), daß hohe Dosen von Endotoxin das ZNS direkt zu stimulieren vermögen, wodurch es zu einer Adrenalinausschüttung komme (29), doch muß wohl in erster Linie die gesteigerte Katecholaminfreisetzung als Reaktion auf die histamin- und serotoninbewirkte Hypotension angesehen werden (46, 107). Die Aktivierung des adrenergischen Systems wird dabei durch einen neurogenen Mechanismus über die Barorezeptoren im Carotissinus und Aortenbogen bewirkt (25, 51, 78, 89). Das dabei freigesetzte Adrenalin und Noradrenalin stünde dann in einem umgekehrten Verhältnis zum systemischen arteriellen Blutdruck. LILLEHEI (75) fand, daß die Katecholaminspiegel im Blut beim Hund nach Endotoxin auf das 30- bis 100fache erhöht sind, wobei der Hauptanteil vom Adrenalin bestritten wird. Das Noradrenalin ist nur gering oder gar nicht erhöht. Ebenfalls beim Hund sahen ROSENBERG und RUSH (100) eine Steigerung des Adrenalinspiegels im Blut auf das 100fache (von 0,5 auf 58,0 $\mu\text{g/l}$) innerhalb von 3 Stunden, während das Noradrenalin

nur auf das 4- bis 5fache nach 4 1/2 Stunden stieg. Einen weiteren Beweis dafür, daß die Katecholamine als wichtige Mediatoren im Endotoxinschock fungieren, erbrachten LILLEHEI et al. (75) durch den Vergleich des endotoxin- und des durch Adrenalin provozierten Schocks, bei welchen sie weitgehende Übereinstimmung zeigen konnten.

So läßt sich also folgern, daß neben einer fraglichen direkten Endotoxinwirkung und einer Vielzahl von Teilfaktoren vor allem Histamin und Serotonin initial und die Katecholamine im weiteren Verlauf als Mediatoren des Endotoxinschocks anzusehen sind.

Sind die angeführten biogenen Amine auch in der Lage, neben ihrer vasoaktiven Wirkung in den Fettstoffwechsel einzugreifen? - Über den Histamineffekt auf die Blutfette liegen uns keine Befunde vor, während für Serotonin zunächst keine lipolytische Wirkung nachgewiesen werden konnte (118). Vor allem aber die Katecholamine werden als die Mobilisatoren der FFS aus dem Fettgewebe hingestellt. Sowohl direkte Applikation von Adrenalin (26, 39) wie auch von Noradrenalin (105) führten zu einem eindeutigen Anstieg der FFS im Blut.

Wie die vorliegenden Ergebnisse eindeutig zeigen, werden die Befunde im Hinblick auf die lipolytische Aktivität der Katecholamine bestätigt, aber auch Histamin und Serotonin müssen mit Einschränkung als Liberatoren der FFS angenommen werden: Neobridal, das immer noch als das wirksamste Antihistaminikum gilt (HABERMANN, E.R.: persönliche Mitteilung), unterdrückte den FFS-Anstieg nach ET ebenso wie das adrenolytisch wirksame Megaphen und bedingt auch der Serotoninantagonist Deseril (Abb. 11).

Der Angriffsort des Histamins im Fettstoffwechsel kann mit Hilfe unserer Untersuchungen nicht identifiziert werden. Möglicherweise kann eine direkte Stimulation der Adenylcyclase angenommen werden. Jedoch wäre eine indirekte Wirkung speziell im Hinblick auf das zugrunde gelegte Modell des ET-Schocks ebenfalls zu diskutieren, d.h. durch Vermittlung von

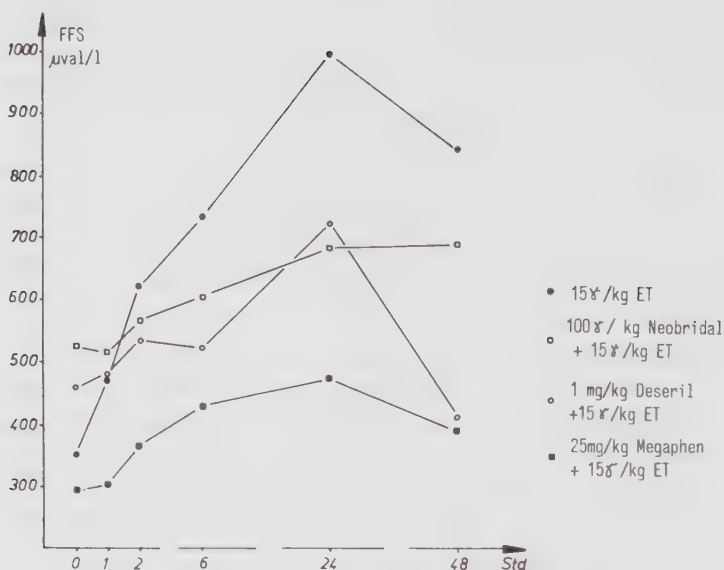


Abb. 11: Vergleich der FFS bei ET- und behandelten Tieren

Katecholaminen, die nach dem oben beschriebenen Mechanismus freigesetzt werden. Man sollte aber berücksichtigen, daß die Glykogenolyse, gemessen am Blutzuckerspiegel, durch das Neobridal nicht beeinflußt wird. Das bedeutet, daß das adrenergetische System unbeeinflußt bleibt und daß man den Hinstamineffekt vor allem im Sinne einer direkten Beeinflussung verstehen muß.

Für Serotonin konnten BIECK, STOCK und WESTERMANN (10) einen direkten Wirkungsmodus auf die Lipolyse in vitro beweisen, wenn sie die Monoaminoxidase- und die Phosphodiesterase-Aktivität hemmten. Sie widerlegten damit die Ansicht von VAUGHAN (118). BIECK u. Mitarb. postulieren, daß Serotonin durch die Aktivierung der Adenylcyclase via 3'-5'-AMP in die Lipolyse eingreift. Unsere Befunde scheinen diese Ansicht zu bestäti-

gen und zu zeigen, daß Serotonin auch im Tierexperiment an der Lipolyse - wenn auch gering - beteiligt sein muß.

Jedoch muß darauf hingewiesen werden, daß CARLSON et al. (17) nur teilweise mit unseren Ergebnissen übereinstimmende experimentelle Befunde erheben konnten. Sie fanden nach Serotonininfusion beim Menschen und bei Hunden einen Anstieg der FFS und des freien Glycerins. Sie konnten diesen lipolytischen Effekt durch Methysergid nicht unterdrücken, sondern fanden sogar eine noch höhere Freisetzung von FFS.

Wie die in vivo-Versuche gezeigt haben, ist Adrenalin wie Noradrenalin in der Lage, die Lipolyse zu stimulieren. Die Frage, welchem Katecholamin die maßgebliche Steuerung der Lipolyse in Stress-Situationen zukomme, dem adrenergisch-medullären oder dem noradrenergisch-nervalen, haben zahlreiche Forscher zu klären versucht. WENKE (125), BARRETT (7) und KVAM (62) waren der Meinung, Noradrenalin, Adrenalin und Isoproterenol seien ziemlich gleich effektiv als lipidmobilisierende Substanzen. Auch LEVENSON et al. (74) schrieben die Mobilisierung von Fetten nach Traumen und im Schock gleichermaßen einer ansteigenden Aktivität sympathischer Nerven und des Nebennierenmarks zu. In vitro-Versuche von WENKE u.a. (112, 126) ergaben aber, daß Noradrenalin wirksamer ist als Adrenalin.

Im Kältestress stiegen sowohl die FFS wie auch die Glukose im Blut an. Setzte man jedoch adrenalektomierte Tiere der Kälte aus, so blieb der FFS-Anstieg unbeeinflusst, während die Glukose normal verblieb (37, 112). Wurde der Noradrenalin Spiegel im Fettgewebe durch Nialamid oder Pergylum erhöht, so wirkte sich die Kälte verstärkt lipolytisch aus, während die Verarmung an Noradrenalin mit Syrosingopin die Kältewirkung abschwächte (112). HAVEL und GOLDFIEN (42) und MENG und EDGREN (83) zeigten, daß nach einer Blockade der sympathischen Ganglien mit Hexamethonium beim Hund die FFS-Konzentration abnimmt.

Es muß also geschlossen werden, daß die FFS-Mobilisierung im Rahmen eines Stress-Geschehens durch Kälte (112), psychische oder physische Belastung (42), einen chirurgischen Eingriff (122), einen Herzinfarkt (11) oder durch Endotoxin (53) vor allem durch eine vermehrte Freisetzung von nervalem Noradrenalin bedingt ist. Jedoch kann eine teilweise Mitwirkung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark nicht ausgeschlossen werden, da Ismelin[®] (Guanethidin) die ET-induzierte Lipolyse nur teilweise unterdrückt.

Das weiße Fettgewebe verhält sich gegenüber pharmakologischen Eingriffen wie ein sympathisch innerviertes Organ (52). Dabei bereitet es Schwierigkeiten, eine Einordnung nach der Klassifizierung von AHLQUIST (1) vorzunehmen. Die einen vermuten, daß α -Rezeptoren die sympathische Wirkung vermitteln (5), während andere von β -Rezeptoren (92) oder einer Untergruppe von β -Rezeptoren sprechen (31). Sogar eine neue Gruppe, die γ -Rezeptoren, sollen diese Wirkung vermitteln (125). Es setzte sich die Ansicht durch, daß die Katecholaminwirkung auf das Fettgewebe nicht mit der einfachen Rezeptorentheorie zu erklären ist (15).

In Versuchen mit Sympathikolythika konnte gezeigt werden, daß die lipolytische Wirkung der Brenzkatecholamine anscheinend durch β -Sympathikolytika zu hemmen ist, indem diese speziell die Aktivierung der 3'-5'-AMP-bildenden Adenylcyclase blockieren. Dabei ist die Hemmung spezifisch und kompetitiv (127, 128). Die β -Sympathikomimetika zeigen lipidmobilisierende Effekte. - α -Blocker vermögen andererseits die Aktivierung der Triglyceridlipase durch das zyklische 3'-5'-AMP nur unspezifisch und nichtkompetitiv zu hemmen wie eine Anzahl anderer Stoffe (52, 127). STOCK und WESTERMANN (113) interpretieren die antagonistische Wirkung der Sympathikolytika dahingehend, daß die α -Blocker die Wirkung, die β -Blocker aber die Bildung des 3'-5'-AMP verhindern.

Nach dem Stand der heutigen Kenntnisse wirken die Katecholamine, wie vermutlich auch das Serotonin, durch die Stimulierung der Adenylcyclase lipolytisch, indem das gebildete zyklische 3'-5'-AMP die Triglyceridlipase aktiviert. Noradrenalin soll zusätzlich auch die Aufnahme der FFS aus dem Blut in die Leber hemmen (43).

Megaphen läßt sich nicht eindeutig in seiner antagonistischen Wirkung gegen das adreno-sympathische System klassifizieren. Es werden diesem Mittel ähnliche, aber nicht so starke Effekte wie dem typischen α -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin (Dibenzylin), wenigstens im Hinblick auf die Gefäßwirkung, zugeschrieben (25, 38). Es steigert den Plasmaspiegel wie den Metabolismus von Noradrenalin, senkt aber die Aufnahme dieses Katecholamins in die Organe (35). Auch die Ausscheidung im Urin wird erhöht (41). Jedoch setzt es kein Noradrenalin frei wie Reserpin.

Die hohen Noradrenalinpiegel, die im Blut auch unter Chlorpromazin-Medikation gefunden werden, versuchte CARLSSON (18) mit einer kompensatorischen Freisetzung zu erklären, nachdem die Rezeptoren blockiert sind.

Neben seinen antiadrenergischen Eigenschaften entwickelt Megaphen wie auch Dibenzylin Antihistamin- und Antiserotonin-Effekte (8, 32, 75). Nach PAASONEN (90) soll der Serotoninantagonismus darauf beruhen, daß Chlorpromazin die Permeation von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) durch die Grenzmembran erleichtert und zusätzlich Einfluß nimmt auf die intrazellulären Partikel, die einen Teil des 5-HT speichern.

Trotz dieses weitgefächerten Wirkungsspektrums hielten wir es für interessant und wichtig, gerade die Effekte von Megaphen auf den Fettstoffwechsel im Rahmen des Schockgeschehens näher zu beleuchten, da es ein häufig gebrauchtes Therapeutikum beim Schock darstellt. Seine ausgezeichnete Einschränkung der Lipolyse läßt sich sicherlich auf die verschiedenen Ansatzpunkte seiner Wirkungsmöglichkeiten zurückführen, vor allem wenn man berücksichtigt, daß die alleinige Gabe von Chlor-

promazin den Fettsäurespiegel im Blut erhöht (63, 76). Der eigentliche Wirkungsmechanismus des Megaphens auf den Fettstoffwechsel kann aus den vorliegenden Befunden nicht interpretiert werden.

Die lipolytische Wirkung könnte darauf beruhen, daß es die Verwendung der Glukose im EMDEN-MEYERHOF-Zyklus herabsetzt (63). Kompensatorisch könnte es so zu einer Lipolyse kommen, ebenso wie man eine Hyperglykämie nach Chlorpromazin beobachtet.

Ähnlich wie bei der Glykogenolyse stellt auch bei der Lipolyse die Bildung von zyklischem 3'-5'-AMP durch die Adenylcyclase das vermittelnde Prinzip dar. Durch dieses wird eine spezifische Lipase des Fettgewebes aktiviert, die nur den Abbau von Triglyceriden zu Diglyceriden katalysiert. Die endgültige Spaltung bis zum Glycerin wird durch nicht stimulierbare Di- bzw. Monoglyceridlipasen bewirkt (131) (Abb. 12). - Neben den hier erwähnten Aminen können noch eine ganze Reihe anderer Stoffe wie ACTH, STH, TSH ect. die Lipolyse stimulieren.

Während der kurzfristig nach ET-Applikation zu beobachtende FFS-Anstieg im Blut vor allem als Spaltungsvorgang anzusehen ist - zumal gleichzeitig eine Erhöhung des freien Glycerins (FG) zu registrieren ist - tritt die Hyperlipoproteinämie mit einer zeitlichen Verzögerung von fast 24 Stunden ein, was auf eine Neusynthese schließen läßt (53, 54).

Die Hyperlipacidämie als Folge der extremen Lipolyse stellt erhöhte Anforderungen an die Leber, die vor allem die Resynthese der FFS zu Triglyceriden vornimmt. Beweisend fanden HIRSCH u. Mitarb. eine Leberverfettung (48). Daneben ist auch das Fettgewebe selbst zur Resynthese in der Lage. Ein Teil der anfallenden FFS kann in der Muskulatur und anderen Organen verbraucht werden.

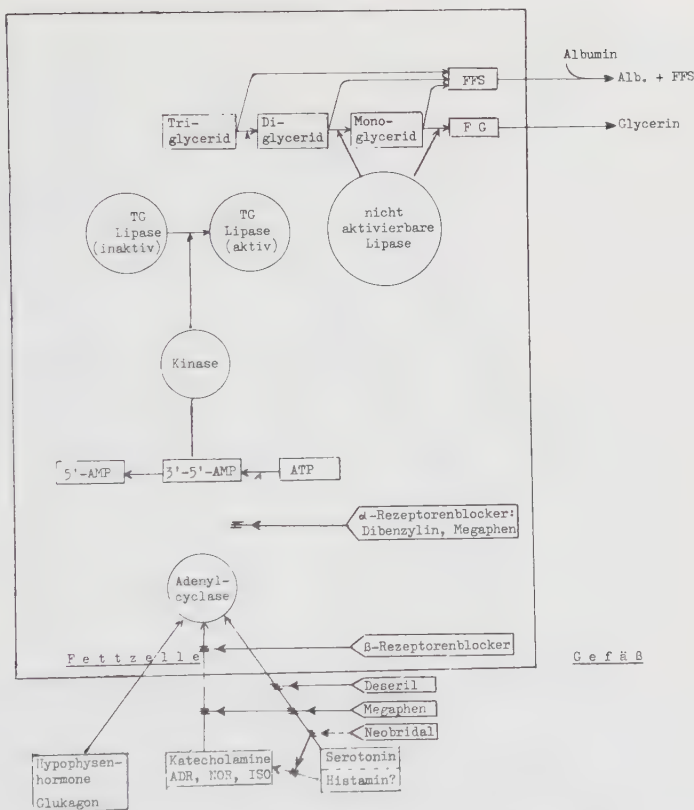


Abb. 12: Lipolyse, Steuerung und pharmakologische Beeinflussung nach WESTERMANN, HOLTZ und PALM und MATTHES

Entsprechend der geringeren Lipolyse nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin und Mepyramin und bei nachfolgender Endotoxin-gabe liegt auch hier der Neutralfettspiegel im Blut niedri-ger, wie es sich im Verlauf der TG- und VFS-Kurve widerspie-gelt (Abb. 13 und 14). Auch in der zeitlichen Relation stim-men die Ergebnisse mit denen nach ET überein, so daß kein zu-sätzlicher Effekt von Katecholaminen bzw. Histamin an diesem Punkt des Fettmetabolismus vermutet werden sollte.

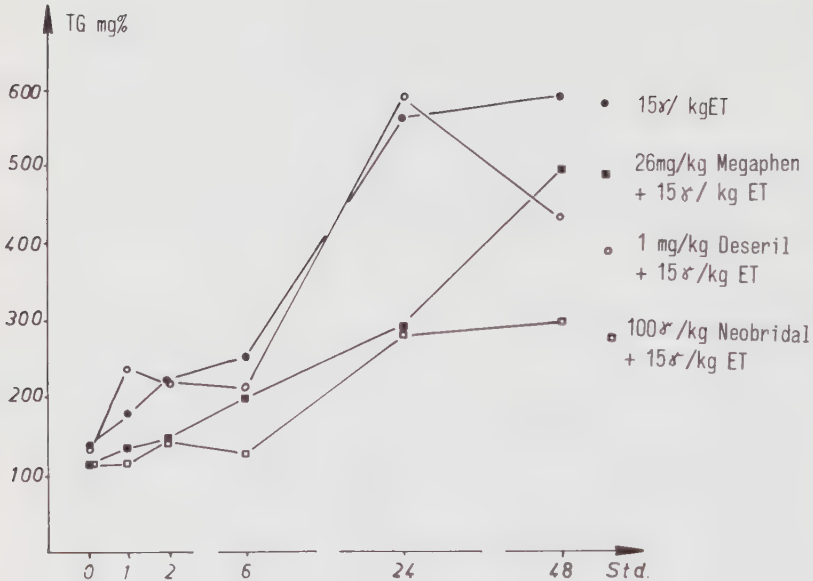


Abb. 13: Vergleich der TG bei ET- und behandelten Tieren

Anders liegen die Verhältnisse bei den mit Deseril vorbehandelten Tieren, die im Verhalten ihrer FFS keinen besonders wesentlichen Unterschied zu den Kaninchen mit anderer Medikation zeigten. Abgesehen vom Endwert nach 48 Stunden sind aber die Neutralfettwerte im Blut fast mit den Kontrollgruppen identisch, die nur Endotoxin erhielten (Abb. 13 und 14).

Man könnte annehmen, daß die relativ etwas höher liegenden FFS-Werte nach Deserilbehandlung ausreichen, die gleichen Mengen an Lipoprotein zu synthetisieren wie nach Endotoxin. Andererseits wäre es auch möglich, daß durch Antiadrenergika bzw. Antihistaminika die Syntheseleistung der Leber eingeschränkt wird. Wahrscheinlich aber hemmt Deseril die Lipolyse doch geringer als die Histamin- und Sympathikusantagonisten. Es könnte zum Beispiel nur zu einem geringeren Anstieg einzel-

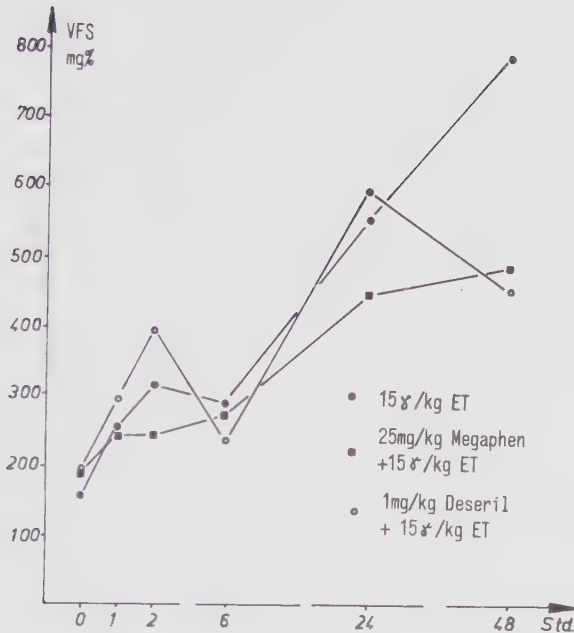


Abb. 14: Vergleich der VFS bei ET-Tieren und behandelten Kaninchen

ner Spitzen führen, sozusagen glättend wirken. Die gesteigerte TG- und Lipoproteidsynthese bleibt dann nur unwesentlich hinter der der unbehandelten Tiere zurück bzw. stimmt mit dieser überein.

Bei der Therapie des Endotoxinschocks im Tierexperiment sind grundsätzliche Überlegungen voranzusetzen. Es muß eindeutig der Zeitpunkt der Medikament verabreichung berücksichtigt werden, also die Frage: Prophylaxe oder Therapie. Zweitens muß bei der Therapie das jeweilige Stadium des Schocks zugrunde gelegt werden.

Im Gegensatz zu der lange geübten Behandlung des Schocks mit Vasokonstriktoren wie Aterenol hat sich inzwischen auch in der Klinik ein gegensätzliches Vorgehen durchgesetzt. Dabei geht man davon aus, daß der Blutdruck durch eine Tonisierung der Gefäße normalisiert werden kann, andererseits aber die mangelhafte Durchblutung weiter Körperregionen potenziert wird, wodurch das Schockgeschehen eine deletäre Fortsetzung und Steigerung erfährt. Die Vasodilatation, kombiniert mit einer Flüssigkeitsauffüllung des Gefäßbettes, dagegen durchbricht diesen selbst perpetuierenden Mechanismus, indem es durch eine Weiterstellung der postkapillaren Venolen für eine bessere Durchblutung aller Gewebe und für eine Verbesserung des venösen Rückflusses zum Herzen sorgt, woraus ebenfalls eine relative Korrektur des Blutdruckes resultiert. Dabei haben sich vor allem die typischen α -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin und Chlorpromazin bewährt. Letzteres ist erstmals von LABORIT als Bestandteil des "Lytischen Cocktails" (100 mg Dolantin, 50 mg Atosil, 50 mg Megaphen) in die Schockbehandlung eingeführt worden (64).

Megaphen steigert die Gefäßkapazität nicht so extrem wie Dibenzylin, da seine blockierenden Effekte bei weitem nicht so heftig sind (25), so daß man es als milden Vasodilatator ansehen kann. Wie oben erwähnt, entwickelt Chlorpromazin wie Phenoxybenzamin zusätzlich auch antagonistische Effekte gegen Histamin und Serotonin, die weiteren Mediatoren des ET-Schocks, so daß es auf breiter Basis in das Geschehen eingreift.

Auch eine direkte Anwendung von Antihistaminika ist in der Schocktherapie versucht worden, wodurch z.T. die typischen Histamineffekte nach Endotoxin, wie die systemische Hypotension und die portale Hypertension, eindeutig niedriger ausfielen, während der pulmonale Hochdruck anstieg, wie es ANDERSON et al. (4) beim Hund nach Promethazin (Atosil[®], Phenergan[®]) fanden.

Andere Autoren berichten von einer schockschützenden Wirkung des Histamins selbst. SPINK et al. (109, 110) beobachteten, daß Hunde eine letale Endotoxindosis überlebten, wenn ihnen 15-20 Minuten vor dem Toxin 1 mg Histaminphosphat i.v. infundiert wurde (Tachyphylaxie). Sie registrierten einen Blutdruckabfall unter der Infusion, der sich reversibel verhielt und klassifizierten den anschließenden ET-Schock als viel leichter als ohne Vorbehandlung. Ähnliche Befunde konnten LASKER et al. erheben (70); sie zeigten weiter, daß auch eine Serotoninvorbehandlung ähnliche Bedeutung hat. Vergegenwärtigt man sich den Mechanismus der Endotoxinwirkung, so sind diese Beobachtungen erklärlich. Leert man vor dem eigentlichen Schockablauf die Katecholaminspeicher mittels histamininduzierter Hypotension, so ist zu erwarten, daß die Gefäßreaktionen nach Endotoxin nicht mehr ihr extremes Ausmaß erreichen.

Über die Behandlung des generalisierten SSP, also die zweimalige Endotoxingabe mit zeitlichem Abstand von 24 Stunden, mit dem Serotoninantagonisten Deseril bei tragenden Ratten berichten CZEIZEL et al. (22). Sie fanden eine weniger heftige Reaktion und eine Abnahme der Mortalität der Versuchstiere ebenso wie nach Chlorpromazin. TSAGARIS u. Mitarb. (116) hatten entsprechende Behandlungserfolge beim Hundeendotoxinschock mit einer kombinierten Antihistamin- (Promethazin) und Antisero-
tonintherapie (α -m-Dopa). Sie konnten zeigen, daß sich unter diesen Medikamenten der Hochdruck in den Pulmonalarterien weniger stark ausbildete.

Bei der vergleichenden Betrachtung unserer Behandlungsergebnisse können nur die Fettstoffwechseländerungen, die Letalität (Abb. 15) und das klinische Verhalten zugrunde gelegt werden.

Auf den ersten Blick scheint Megaphen die schlechteste Beeinflussung des Schockverlaufes zu bewirken, da die Todesrate höher liegt als bei den reinen Endotoxintieren, ebenso wie nach der Deserilvorbehandlung. Neobridal hat eindeutig auch quoad vitam einen positiven Effekt. Berücksichtigt man aber neben

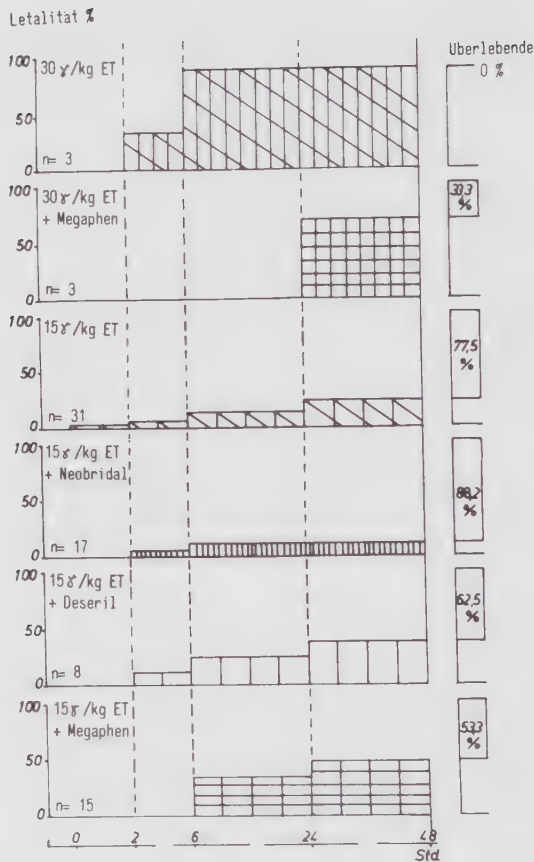


Abb. 15:

den Versuchen mit 15 γ/kg ET die Zusatzexperimente mit 30 γ/kg, so steigt die Effektivität des Chlorpromazins, während die Bedeutung von Mepyramin nicht mehr so augenscheinlich ist, da es bei einer höheren Dosierung des Endotoxins zu einer deutlichen Zunahme der Sterblichkeit kommt. Darüber hinaus ist zu vermu-

ten, daß die Erfolgsquote mit einer Chlorpromazinbehandlung weiter zu steigern wäre, wenn zusätzlich Volumen zugeführt würde, wie es in der üblichen klinischen Behandlungsweise gehandhabt wird.

In Untersuchungen von MRÁZ und anderen (85, 88, 124) wird die günstige Wirkung des Chlorpromazins betont. Auch wir möchten das Mittel als ein geeignetes Medikament in der Endotoxinschockbehandlung vor allem auch im Hinblick auf die Fettmobilisierung betrachten, da das Geschehen nicht als unilokulär aufzufassen ist, sondern komplexe Veränderungen am Gefäßbett und damit im ganzen Stoffwechsel herbeiführt, während das Phenothiazinderivat in seiner breiten Wirkungsstreuung viele Ansatzpunkte zur Gegenwirkung und Besserung bietet.

Ein Faktor, der für Methysergid spricht, ist die zusätzlich verzögernde und mäßigende Wirkung auf die exzessiven Diarrhoen. Es ist anzunehmen, daß es die physiologische Darmperistaltik und die Transsudation in den Darm, die durch Serotonin bedingt ist (71), teilweise unterdrückt.

Die überraschend positiven Ergebnisse, die die Behandlung mit Mepyramin gezeigt hat, deuten darauf hin, daß die initiale Schockphase schon entscheidend für die späteren Stoffwechselentgleisungen die Weichen stellt.

Abschließend kann man folgern, daß vor allem Chlorpromazin und Mepyramin durch ihren Einfluß auf Kreislauf und Stoffwechsel für die Endotoxinschockbehandlung als geeignet anzusehen sind. Methysergid wird man nur im Hinblick auf seine Kreislaufwirksamkeit eine Bedeutung beimessen können. Dabei ist grundsätzlich zu berücksichtigen, daß das eigentliche Agens, das Endotoxin, nicht mit diesen Mitteln zu beseitigen ist, sondern nur dämpfend in den Pathomechanismus eingegriffen wird, wodurch man einen im Ausmaß abgeschwachten Endotoxinschock erwarten kann. Es muß aber die kritische Frage gestellt werden, inwieweit vor allem die Unterdrückung der Akzeleration der Lipolyse sinnvoll ist, wenn es nicht auch zu einer Steigerung der Überlebenschance kommt.

6. Zusammenfassung

Anhand von Tierexperimenten wird untersucht, welche Wirkung Coli-Endotoxin vor allem auf den Fettstoffwechsel hat und wie dieser Effekt durch Megaphen, Neobridal und Deseril zu beeinflussen ist.

Kaninchen mit einem mittleren Körpergewicht von etwa 2 kg werden 15 γ /kg Endotoxin i.v. injiziert. In der Chlorpromazin-Versuchsreihe werden 30 min vor Endotoxin und alle weiteren 12 Stunden 25 mg/kg Megaphen i.m., in der Mepyramin-Serie 5 min vor Endotoxin 100 γ /kg Neobridal i.v. und in der Methysergid-Gruppe 20 min vor Endotoxin 1 mg/kg Deseril i.m. appliziert. - Die Fettmetaboliten im Blutplasma (FFS, TG, VFS) und das freie Glycerin (FG) werden über 48 Stunden kontrolliert. Zusätzlich wird der Blutzucker bestimmt.

Endotoxin löst in der verwendeten Dosierung einen Schockmechanismus aus, der zu schweren Allgemeinsymptomen wie Dyspnoe und Durchfall und bei annähernd einem Viertel der Tiere zum Tode führt. Die Fettstoffwechseluntersuchungen zeigen eine initiale Hyperlipacidämie mit einer gleichzeitigen Erhöhung des FG-Spiegels im Blut. Der Anstieg der FFS auf nicht ganz den dreifachen Ausgangswert wird als Lipolyse interpretiert. Mit zeitlicher Verzögerung von etwa 24 Stunden folgt ein Anstieg der Lipoproteide auf über das Vierfache als Ausdruck einer Resyntheseleistung der Leber.

Megaphen, das selbst zu einer Erhöhung der Fettmetaboliten im Blut führt, hat einen dämpfenden Einfluß auf den ET-Schockverlauf und verhindert extreme Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel. Dagegen ist die Todesrate mehr als doppelt so hoch wie bei den ET-Tieren.

Neobridal bewirkt ebenfalls eine signifikant niedrigere endotoxininduzierte Lipolyse und einen entsprechend geringeren Triglyceridanstieg. Auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat es geringen Einfluß. Dagegen ist die Wirkung auf den ET-Schock quoad vitam die günstigste von den drei untersuchten Medikamenten.

Nach Deserilbehandlung ist die Überlebenschance etwa um 10% höher als nach Megaphen. Sie hat jedoch keinen nennenswerten Einfluß auf den Triglyceridspiegel, obgleich die FFS unter Deseril signifikant geringer ansteigen.

Der Hämatokrit, der zusätzlich untersucht wird, nimmt nach Endotoxin deutlich ab und läßt sich durch die verwendeten Medikamente nicht positiv beeinflussen.

Aufgrund der antagonistischen Wirkung der geprüften Medikamente wird die Funktion von Mediatoren im Pathomechanismus des Endotoxinschocks diskutiert. Im einzelnen wird aus dem günstigen Neobridaleffekt geschlossen, daß die initiale ET-Wirkung vor allem durch eine Histaminfreisetzung vermittelt wird. Diese wiederum bewirkt eine katecholaminbedingte Akzeleration des Stoffwechsels, welche durch Megaphen zum Teil unterdrückt werden kann. Serotonin scheint dagegen zumindest im Hinblick auf die Blutfette als Mediator der biologischen Wirkung von Endotoxin von untergeordneter Bedeutung zu sein.

7. Literatur

1. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
2. ALICAN, F.: Pathophysiology of endotoxin shock; clinical observations and experimental studies.
Amer. J. Med. Sci. 244, 237 (1962)
3. ANDERSON, F.L., H. KUIDA, H.H. HECHT:
Effect of promethazine on the circulatory response to endotoxin in dogs.
Clin. Res. 10, 71 (1962)
4. ANDERSON, F.L., H. KUIDA, H.H. HECHT:
Influence of promethazine on circulatory response to endotoxin in dogs.
Amer. J. Physiol. 204, 983 (1963)
5. ARIËNS, E.J., M.J.G.P. WAELLEN, P.F. SONNEVILLE and A.M. SIMONIS: The pharmacologie of catecholamines and their derivatives.
Arzneimittel-Forsch. 13, 541 (1963)
6. Arzneimittelprospekt Bayer, Leverkusen:
 Neobridal
7. BARRET, A.M.: The mobilization of free fatty acids in response to isoprenaline in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 25, 545 (1965)
8. BARTH, E. und E. MUNDT:
Das metastasierende Dünndarmkarzinoid.
Münch. med. Wschr. 14, 730 (1961)
9. BERNARD, C.: Lecons sur le diabète et la glycogenèse animale.
Paris: Bailliere (1877)
10. BIECK, P., K. STOCK und E. WESTERMANN:
Lipolytic action of serotonin in vitro.
Life Sci. 5, 2157 (1966)
11. BÖHLE, E., R. BIEGLER und R. TEICHE:
Untersuchungen über die Regulation der unveresterten Fettsäuren des Blutserums bei der vegetativen Gesamtschaltung.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 68, 140 (1962)

12. BOGDONOFF, M.D., E.H. ESTES jr., W.R. HARLAN, D.L. TROUT,
N. KIRSHNER: Metabolic and cardiovascular changes during
a state of acute central nervous system
arousal.
J. clin. Endocr. 20, 1333 (1960)
13. BRODY, T.G.: The immediate action of an intravenous in-
jection of blood serum.
J. Physiol. 26, 48 (1960)
14. BUCHBORN, E.: Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre
Bedeutung für die Schockbehandlung.
Der Internist 3, 522 (1962)
- 14a BUCHHOLZ, F. und K. HUTH:
Unveröffentlichte Ergebnisse (1969)
15. BURNS, J.J., K.K. COLVILLE, L.A. LINDSAY and R.A. SALVADOR:
Blockade of some metabolic effects of cate-
cholamines by n-isopropyl methoxamine.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 144, 163 (1964)
16. CARLSON, L.A., J. BOBERG and B. HÖGSTEDT:
Some physiological and clinical implications
of lipid mobilization from adipose tissue.
Handbook of Physiol. (1965), Sect. 5 "Adipose
tissue". Ed.: A.E. Renold and G.F. Cahill,
Chapt. 57, 557
17. CARLSON, L.A., L.G. EKELOUND and L. ORÖ:
Metabolic and cardio-vascular effects of
serotonin.
Life Sci. 6, 261 (1967)
18. CARLSSON, C., S.J. DENCKER, G. GRIMBY and J. HÖGGENDAL:
Noradrenaline in blood-plasma and urine
during chlorpromazine treatment.
Lancet I, 1208 (1966)
19. CHIEN, S., R.J. DELLENBACK, S. USAMI, K. TREITEL, C. CHANG
and M.J. GREGERSEN:
Blood volume and its distribution in endo-
toxin shock.
Am. J. Physiol. 210, 1411 (1966)
20. CONNER, W.E.: The acceleration of thrombus formation by
certain fatty acids.
J. clin. Invest. 41, 1199 (1962)

21. CROWELL, J.W., R.G. FORD and V.M. LEVIS:
Oxygen transported in hemorrhagic shock as
a function of the hematocrit ratio.
Meth. Achievm. exp. Path. 3, 86 (1967)
22. CZEIZEL, E., F. GÖRGÉNYI and P. KERTAIN:
Pharmacological control of endotoxin effects.
Acta Physiol. Hung. 30, 364 (1966)
23. DAVIS, R.B., W.L. BAILLY and N.P. HANSON:
Modification of serotonin and histamin
release after E. Coli endotoxin administra-
tion.
A. J. Physiol. 205, 560 (1963)
24. DELAUNEY, A., P. BOQUET, J. LEBRUN, Y. LEHOULT et
M. DELAUNEY: Le mode d'action des endotoxines bactériennes.
J. Physiol. 40, 89 (1948)
25. DIETZMAN, R.H., R.C. LILLEHEI:
The treatment of cardiogenic shock.
Part IV. The use phenoxybenzamine and chlor-
promazine.
Am. Heart J. 75, 136 (1969)
26. DOLE, V.P.: A relation between non-esterified fatty
acids in plasma and the metabolism of
glucose.
J. clin. Invest. 35, 150 (1956)
27. DOLE, V.P. and H. MEINERTZ:
Microdetermination of long-chain fatty acids
in plasma and tissues.
J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)
28. DUESBERG, R. und W. SCHROEDER:
Pathophysiologie und Klinik der Kollaps-
zustände.
Leipzig: S. Hirzel (1944)
29. EGDAHL, R.: The differential response of the adrenal
cortex and medulla to bacterial endotoxin.
J. clin. Invest. 38, 1120 (1959)
30. EGGSTEIN, M. und H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im
Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 267 (1966)

31. ELLIS, S., B. KENNEDY, A.J. EUSEBI and N.H. VINCENT:
New adrenergic blocking agents.
N.Y. Acad. Sci., New York (1966)
32. FANCHAMPS, A., W. DOEPFNER, H. WEIDMANN und A. CERLETTI:
Pharmakologische Charakterisierung von Deseril, einem Serotonin-Antagonisten.
Schweiz. med. Wschr. 37, 1040 (1960)
33. FREUDENBERG, K.:
Grundriß der medizinischen Statistik.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1962)
34. GELIN, L.-E.: Studies in anaemia of injury.
Acta chir. scand. Suppl. 210 (1956)
- 34a. GELIN, L.-E.: Hämatologische Veränderungen bei Trauma.
Bibl. haemat. 16, 67 (1963)
35. GEY, K.F. and A. PLETSCHER:
Influence of chlorpromazine and chlorpromethixene on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine.
J. pharmac. exp. Ther. 133, 18 (1961)
36. GILBERT, R.P.: Mechanism of the hemodynamic effects of endotoxin.
Physiol. Rev. 40, 245 (1960)
37. GILGEN, A., R.P. MAICKEL, O. NIKODIJEVIC and B.B. BRODIE:
Essential role of catecholamines in the mobilization of free fatty acids and glucose after exposure to cold.
Life. Sci. 1, 709 (1962)
38. GOODMAN, I.S. and A. GILMAN:
The pharmacological basis of therapeutics.
3. Ed. The Macmillan Company, New York (1965)
39. GORDON jr., R.S. and A. CHERKES:
Unesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 206 (1956)
40. HADDY, F.J.: Effect of histamine on small and large vessel pressures in the dog foreleg.
Amer. J. Physiol. 198, 161 (1960)

41. HAPKE, H.-J.: Plasma-Katecholamine nach Promazin-Derivaten.
Arch. exper. Path. Pharmacol. 247, 307 (1964)
42. HAVEL, R.J. and A. GOLDFIEN:
The role of sympathetic nervous system in
the metabolism of free fatty acids.
J. Lipid Res. 1, 102 (1959)
43. HEIMBERG, M. and N.B. FIZETTE:
The action of norepinephrine on the trans-
port of fatty acids and triglycerides by
the isolated perfused rat liver.
Biochem. Pharmacol. 12, 392 (1963)
44. HEINRICH, F. und J. MENTEL:
Endotoxineinwirkungen auf das Elektrokardio-
gramm des Kaninchens.
Klin. Wschr. 46, 671 (1968)
45. HINSHAW, L.B., M.M. JORDAN and J.A. VICK:
Histamine release and endotoxin shock in
the primate.
J. clin. Invest. 40, 1631 (1961)
46. HINSHAW, L.B.: The release of vasoactive agents by endo-
toxin.
in: Bacterial Endotoxins. Eds.: M. Landy and
W. Braun. Rutgers University Press,
New Brunswick, N.J. (1964), 118
47. HIRSCH, R., D. MCKAY and R. JRELAND:
Endotoxin induced mobilization of lipids
in the rabbit.
Fed. Proc. 21, 274 (1962)
48. HIRSCH, R.L., D.G. MCKAY, R.I. TRAVER and R.K. SKRALY:
Hyperlipidemia, fatty liver and brom sulfo-
phthalein retention in rabbits injected
intravenously with bacterial endotoxins.
J. Lipid Res. 5, 563 (1964)
49. HOAK, J.C., J.C.F. POOLE and D.S. ROBINSON:
Thrombosis associated with mobilization of
fatty acids.
Amer. J. Path. 43, 987 (1963)
50. HOAK, J.C., W.E. CONNER and E.D. WERNER:
Thrombogenic effects of albumin-bound
fatty acids.
Arch. Path. 81, 136 (1966)

51. HÖKFELT, B., S. BYGDEMAN und J. SEKKENS:
Die Beteiligung der Nebennieren am Endotoxinschock.
in: Schock, Pathogenese und Therapie. Internat. Sym. Stockholm 1961. Hsg.: K.D. Bock.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1962), 167
52. HOLTZ, P und D. PALM:
Brenzkatechinamine und andere sympathicomimetische Amine. Biosynthese und Inaktivierung, Freisetzung und Wirkung.
in: Ergebnisse der Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966), 351
53. HUTH, K.:
Über das Verhalten der Serumlipide bei der experimentellen Verbrauchskoagulopathie.
Habil.-Schr. Gießen (1967)
54. HUTH, K. und G. KARLICZEK:
Die Endotoxin-induzierte Hyperlipämie des Kaninchens.
in: Aktuelle Gastroenterologie, Verhandl. der 24. Tagung der Deutsch. Gesellsch. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankh., Hamburg 1967. Hsg.: H. Bartelheimer und N. Heisig.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968), 373
55. HUTH, K., G. MÜLLER-BERGHAUS, H.-J. KRECKE und H.G. LASCH:
Das Verhalten der Blutlipide beim generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen.
in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 70. Kongreß 1964.
J.F. Bergmann Verlag, München, 437
56. JEANRENAUD, B.:
Adipose tissue dynamics and regulation. Revisited.
Ergebn. Physiol. 60, 57 (1968)
57. KARLICZEK, F.G.:
Über den Einfluß von Reserpin auf das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen.
Inaug. Diss., Gießen (1968)
58. KOLLER, F., E. BECK, S. BERTHOUD, C.A. BOUVIER, F. DUCKERT, P. FRICK, K. HUTH, E.F. LÜSCHER und W. STRAUB:
Pathogenese und Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung.
Schw. med. Wschr. 96, 1188 (1966)

59. KOVÁTS, T.G., A. REÖK, G. LÁZÁR, S. TÁKÁTS und P. VEGH:
Veränderungen des Fettstoffwechsels während
des Schwartzman-Phänomens und ihre klinische
Bedeutung.
Z. Ges. Inn. Med. 16, 15 (1961)
60. KRZYWANEK, H.J., W. RAAB und E. BÖHLE:
Einfluß des sympathico-adrenalen Systems
auf Herz-Kreislauf-Regulation und unver-
esterte Fettsäuren des Blutserums.
Dtsch. med. Wschr. 91, 193 (1966)
61. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
62. KVAM, D.C., D.A. RIGGILLO and P.M. LISH:
Effect of some new β -adrenergic blocking
agents on certain metabolic responses to
catecholamines.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 149, 183 (1965)
63. LABORIT, H.: Mechanismen biologischer Regelung von Stoff-
wechselvorgängen unter dem Einfluß der Umwelt
und pharmakologischer Stoffe.
Ärztl. Forsch. 16, 383 (1962)
64. LABORIT, H. et P. HUGUENARD:
L' hibernation artificielle par moyens phar-
macodynamiques et physiques en chirurgie.
Presse méd. 59, 1329 (1951)
65. LANSING, A.M.: Septic shock.
Canad. med. Ass. J. 89, 583 (1963)
nach: Lancet II / 63, 1265 (1963)
66. LASCH, H.G., H.-J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN,
H.-H. SESSNER und G. SCHÜTTERLE:
Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und
Therapie).
Folia haemat. NF 6, 326 (1961)
67. LASCH, H.G., K. HUTH und D. HEENE:
Zur Pathophysiologie der Blutgerinnung.
Therap. Berichte, Bayer Leverkusen 38, 88
(1966)
68. LASCH, H.G.: Pathophysiologie des Endotoxinschocks.
Med. Welt 18 (N.F.), 1780 (1967)

69. LASCH, H.G.: Zur Pathophysiologie des Endotoxinschocks.
in: Septischer Abort und bakterieller Schock.
Hsg.: J. Zander. Springer-Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York (1968)
70. LASKER, S.E. and C.L. FOX:
The comparative protective action of histamine, L-histidine and their metabolites on endotoxin and thermal shock in mice.
Fed. Proc. 19, 103 (1960)
71. LAUDA, E.: Chronische Enteritis und endokrin-nervöse Enteropathie.
Wien. klin. Wschr. 72, 393 (1960)
72. LAURELL, S.: Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma.
Acta physiol. Scand. 41, 158 (1957-8)
73. LE QUIRE, V.S., J.D. HUTCHERSON, R.L. HAMILTON and M.E. GRAY:
The effects of bacterial endotoxin on lipid metabolism. I. Responses of the serum lipides of rabbits to single and repeated injections of Shear's polysaccharide.
J. exp. Med. 110, 293 (1959)
74. LEVENSON, S.M., A. EINHEBER and O.J. MALM:
Metabolic aspects of shock.
J. Amer. Med. Ass. 181, 874 (1962)
75. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM and J.C. ROSENBERG:
Das Wesen des irreversiblen Schocks.
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Internat. Sym. 1961 Stockholm. Hsg. K.D. Bock.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1962), 118
76. LINDAUER, V. und M. CERHOVÁ:
Beziehung zwischen Chlorpromazin und dem Fettgehalt des Blutserums.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 230, 174 (1957)
77. LINNET, N.: Automatic titration of free fatty acids in plasma.
ST 48, Radiometer, Copenhagen, Denmark
78. LONGERBEAM, J.K., R.C. LILLEHEI, W.R. SCOTT and J.C. ROSENBERG:
Visceral factors in shock.
J. Amer. Med. Ass. 181, 878 (1962)

79. MARTIN, D.S., N.J. CASSISI and J.L. PICKENS:
Endotoxinshock: A collective review.
Rev. Surg. (Phila.) 22, 311 (1965)
80. MATHES, K.: Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden.
G. Thieme Verlag, Stuttgart
81. McKAY, D.G.: Disseminated intravascular coagulation, an intermediary mechanism of disease.
Haper and Row, New York - Evanston - London (1965)
82. Megaphen, Forschung, Klinik, Praxis.
Hsg.: Pharm.-Wiss. Abteilung Bayer, Leverkusen
83. MENG, H.C. and B. EDGREN:
Source of plasma free fatty acids in dogs receiving fat emulsion and heparin.
Amer. J. Physiol. 204, 691 (1963)
84. Merck, Index.
E. Merck AG, Darmstadt, 9. Aufl. (1961)
85. MRÁZ, M.: The influence of chlorpromazine and pentamethonium on the carbohydrate metabolism and the resistance to trauma and to burn shock in rats.
Arch. internat. pharmacodyn. therap. 141, 423 (1963)
86. MÜLLER-BERGHAUS, G. und H.G. LASCH:
Untersuchungen über Beziehungen zwischen Gefäß- und Gerinnungsfaktoren beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Stuttg. 9, 335 (1963)
87. NEUHOF, H., K. HUTH und H.G. LASCH:
Zur Klinik des Endotoxinschocks.
Zschr. prakt. Anaesth. Wiederbel. (1969) (im Druck)
88. NORA, P. and H. LAUFMAN:
Effects of various drugs on exotoxin toxicity. Pretreatment with chlorpromazine, phenoxybenzamine, heparin and cortisone.
Arch. Surg. 87, 53 (1963)

89. NYKEIL, F. and V.V. GLAVIANO:
Adrenal catecholamines in E. coli endotoxin shock.
J. appl. Physiol. 16, 348 (1961)
90. PAASONEN, K.K.:
On the mechanism of action of chlorpromazine in releasing 5-hydroxytryptamine from blood platelets in vitro.
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 248, 223 (1964)
91. Physiologisches Praktikum.
Hsg. Mitarbeiter des Physiolog. Instituts der Universität Marburg/Lahn. 3. Auflage (1962)
92. PILKINGTON, T.R.E. and R.D. LOWE:
Effect of adrenergic blockade on glucose and fatty acid mobilization in man.
Lancet II, 316 (1962)
93. POOLE, J.C.F.:
Fats and blood coagulation.
Brit. med. Bull. 14, 253 (1958)
94. RACKLEY, C.E., C.E. MENGEL, M. POMERANTZ and H.D. Mc INTOSH:
Vascular complications with use of methysergide.
Arch. Intern. Med. 117, 265 (1966)
95. RAPPORT, M.M. et al.:
Partial purification of vasoconstrictor in beef serum.
J. Biol. Chem. 174, 735 (1948)
96. RIBI, E., W. HASKINS, K. MILNER and M. LANDY:
Studies on the relationship between chemical composition and biological properties of endotoxin.
Fed. Proc. 19, 247 (1960)
97. RIBI, E., W.T. HASKINS, M. LANDY and K.C. MILNER:
Preparation and host-reactive properties of endotoxin with low content of nitrogen and lipid.
J. exp. Med. 114, 647 (1961)
98. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Über eine einfache Methode zur wiederholten Blutgewinnung beim Kaninchen.
Pflügers Arch. 269, 306 (1959)

99. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Studies on the pathogenesis of the generalized
Shwartzman reaction. III. Trigger mechanism
for the activation of the prothrombin molecule.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Stuttg. 12,
471 (1964)
100. ROSENBERG, J.C. and B.F. RUSH:
Lethal endotoxin shock.
J. Amer. Med. Ass. 196, 767 (1966)
101. SANDRITTER, W. and H.G. LASCH:
Pathologic aspects of shock.
Meth. Achievm. exp. Path. 3, 86 (1967)
102. SCHEIBE, O.: Eigenregulationsmechanismen und Behandlung
des chirurgischen Schocks und seiner Folgen.
Med. Welt 16, 785 (1965)
103. SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und
Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
104. SCHÖN, H. und W. ZELLER:
Über die Bedeutung erhöhter Serumlipidwerte
für die Atherogenese. Behandlungsmöglichkeiten.
Münch. med. Wschr. 104, 2433 (1962)
105. SCHOTZ, M.C. and J.H. PAGE:
Effect of norepinephrine and epinephrine on
unesterified fatty acid concentration in
plasma.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 101, 624 (1959)
106. SPINK, W.W. and J.A. VICK:
Endotoxin shock and the coagulation mechanism:
Modification of shock with epsilon-aminocaproic
acid.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 242 (1961)
107. SPINK, W.W.: Endotoxin shock.
Ann. Intern Med. 57, 538 (1962)
108. SPINK, W.W.: Pathogenese und Therapie des Schocks bei In-
fektionen; Experimentelle und klinische Unter-
suchungen.
in: Schock, Pathogenese und Therapie.
Internat. Sym. Stockholm 1961, Hsg.: K.D. Bock.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1962) 251.

109. SPINK, W.W., S. CHARTRAND and R. DAVIS:
Canine endotoxin shock: protection against
a lethal dose of endotoxin following an infusion of histamine.
Nature 200, 475 (1963)
110. SPINK, W.W., R.B. DAVIS, R. POTTER and S. CHARTRAND:
The initial stage of canine endotoxin shock
as an expression of anaphylactic shock:
Studies on complement titers and plasma
histamine concentrations.
J. clin. Invest. 43, 696 (1964)
111. SPINK, W.W., J. REDDIN, S.J. ZAK, M. PETERSON, B. STARZECKI
and E. SELJESKOG:
Correlation of plasma catecholamine levels
with hemodynamic changes in canine endotoxin
shock.
J. clin. Invest. 45, 78 (1966)
112. STOCK, K. und E. WESTERMANN:
Über die Bedeutung des Noradrenalingehaltes
im Fettgewebe für die Mobilisierung unver-
esterter Fettsäuren.
Arch. exp. Path. Pharmak. 251, 465 (1965)
113. STOCK, K. und E. WESTERMANN:
Hemmung der Lipolyse durch α - und β -Sympa-
thicolylthica, Nicotinsäure und Prostaglandin E₁.
Arch. Pharmak. u. exp. Path. 254, 334 (1966)
114. TRANK, J.W. and M.B. VISSCHER:
Carotid sinus baroreceptor modifications
associated with endotoxin.
Am. J. Physiol. 202, 971 (1962)
115. TSAGARIS, T.J., J.A. KOEHLER, F.L. ANDERSON, H. KUIDA and
H.H. HECHT:
Drug inhibition of circulatory responses to
endotoxin.
Fed. Proc. 23, 630 (1963)
116. TSAGARIS, T.J., J.A. KOEHLER, H. KUIDA and H.H. HECHT:
Drug inhibition of circulatory responses to
endotoxin in dogs.
Amer. J. Physiol. 204, 983 (1963)
117. URBASCHEK, B., K. HUTH and H.-J. KRECKE:
Endotoxin induced microcirculatory disturbances
and interaction to various metabolic para-
meters including the coagulation system.
5th European Conference on Microcirculation,
Göteborg (1968)
Bibl. anat. 10, 442 (1969)

118. VAUGHAN, M.: Effect of hormones on phosphorylase activity in rat adipose tissue.
J. biol. Chem. 235, 3049 (1960)
119. VICK, J.: Trigger mechanism of endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 206, 944 (1964)
120. VICK, J.: Bioassay of the prominent humoral agents involved in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 209, 75 (1965)
121. WAISBREN, B.A.: Gram-negative shock and endotoxin shock.
Amer. J. Med. 36, 819 (1964)
122. WALDSTRÖM, L.B.: The effect of trauma on plasma lipids.
An experimental studie in the rat.
Acta chir. scand. Suppl. 282 (1961)
123. WEIL, M.H., L.D. MAC LEAN, M.B. VISSCHER and W.W. SPINK: Studies in the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganism.
J. clin. Invest. 35, 1191 (1956)
124. WEIL, M.H. and K.S. ALLEN: Comparison of sympathetic blocking drugs in prevention of lethal effects of endotoxin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115, 627 (1964)
125. WENKE, M., E. MÜHLBACHOVÁ and S. HYNIE: Effects of some sympathicotropic agents on the lipid metabolism.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 136, 104 (1962)
126. WENKE, M., E. MÜHLBACHOVÁ, K. ELISOVÁ and S. HYNIE: Effect of directly acting sympathomimetic drugs on lipid metabolism in vitro.
Int. J. Neuropharmacol. 3, 238 (1964)
127. WENKE, M.: Effects of catecholamines on lipid mobilization.
in: Advances in lipid research. Vol. 4, 69.
Academic Press Inc., New York (1964)

128. WENKE, M., E. MÜHLBACHOVÁ and D. SCHUSTEROVÁ:
Some characteristic properties of the
adrenergic lipo-mobilization.
Il fiornale Dell' Arteriosclerosis 4, 37
(1966)
129. WESTERMANN, E.: Die Lipolyse und ihre pharmakologische
Beeinflussbarkeit.
in: Fette in der Medizin, 7, 8 (1965),
Hsg.: N. Henning und G. Berg.
Pallas Verlag, Lochham bei München
130. WESTERMANN, E.: Drugs affecting the mobilization of free
fatty acids.
Sympos. Heidelberg 1965: Pathophys. and
clinical aspects of lipid metabolism.
Ed.: G. Schettler und R. Sanwald.
Thieme Verlag, Stuttgart, 38 (1966)
131. WESTERMANN, E. und K. STOCK:
Stimulierung der Lipolyse durch Hypophysen-
hormone.
in: Fette in der Medizin, 8, 2 (1966),
Hsg.: N. Henning und G. Berg.
Pallas Verlag, Lochham bei München
132. WESTPHAL, O. und O. LÜDERITZ:
Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden
gramnegativer Bakterien.
Angew. Chem. 66, 407 (1954)
133. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy
Hsg.: J.R. Geigy A.G., Pharmazeut. Abt.,
Red.: K. Diem; Basel, Schweiz (1960)
134. WOLLHEIM, E.: Gefäßinsuffizienz, Schock, Kollaps und
Minus-Dekompensation.
Cardiologica (Basel) 20, 327 (1952)
135. ZWEIFACH, B.W.: Tissue mediators in the genesis of experi-
mental shock.
J. Amer. Med. Ass. 181, 866 (1962)

Herrn Priv.Doiz. Dr. K. Huth danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, mir mit seinem Rat und wertvoller Anleitung die Ausführung meiner Arbeit zu erleichtern.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch, der mir die Möglichkeit einräumte, an den Medizinischen Kliniken in Gießen experimentell zu arbeiten.

Lebenslauf

Am 7. Februar 1944 wurde ich, Helmut Ruwisch, als fünftes Kind des Tierarztes Dr. Johann Heinrich Ruwisch und seiner Ehefrau Amalie, geb. Imkamp, in Isselhorst, Kreis Bielefeld, geboren.

Ich wuchs in meinem Geburtsort auf und ging mit sechs Jahren auf die dortige Volksschule. Nach Absolvierung der vier Grundschuljahre wechselte ich zum Ev. Stift. Gymnasium Gütersloh, an dem ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig wählte und Ostern 1964 die Reifeprüfung bestand. - Anschließend leistete ich zwölf Monate meiner Wehrpflicht ab.

Seit dem Sommersemester 1965 bin ich an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität in Gießen immatrikuliert, wo ich am 5. April 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 10. Oktober 1967 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Meine tierexperimentellen Untersuchungen führte ich von Juni 1968 bis Januar 1969 an den Medizinischen Kliniken der Justus Liebig-Universität durch.
Die ärztliche Prüfung legte ich im Winter 1970/71 ab.

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchungen über die Wirkung von ... auf ...

Die Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Wirkung von ... auf ... zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass ... die Wirkung von ... auf ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass ... die Wirkung von ... auf ...

